



Tiago Miguel Rodrigues Mendes Tomaz

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

**Estudo do volume cerebeloso de
doentes com síndrome de Down com
diferentes graus de demência**

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Dra. Carla Quintão
Co-orientador: Dr. Paulo Saraiva



Setembro de 2015

Estudo do volume cerebeloso de doentes com síndrome de Down com diferentes graus de demência

Orientador: Prof. Dra. Carla Quintão
Co-orientador: Dr. Paulo Saraiva

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Departamento de Física

Faculdade de Ciências e Tecnologia,
Universidade Nova de Lisboa

Setembro de 2015

Estudo do volume cerebeloso de doentes com síndrome de Down com diferentes graus de demência

Copyright © Tiago Miguel Rodrigues Mendes Tomaz, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Um primeiro agradecimento à minha orientadora, professora Carla Quintão, pela disponibilidade que sempre demonstrou ao longo da tese, pela simpatia e ajuda que me forneceu ao longo da tese.

Um outro agradecimento ao Doutor Paulo Saraiva, que sempre se mostrou disponível e sempre respondeu às minhas questões, mesmo quando estas eram estapafúrdias.

À minha amiga Rita Grosso, agradeço-lhe a amizade durante e após a faculdade, os momentos divertidos que passou comigo, a ajuda e o ânimo que me deu nestes últimos meses. A sua amizade faz de mim uma pessoa mais feliz, e espero que a amizade que nos une dure muitos e bons anos.

À minha amiga Rita Figueiredo, agradeço-lhe a amizade, o companheirismo, e o carinho que sempre demonstrou por mim. A sua animação tornou o meu percurso académico muito mais facilitado, e espero que essa animação continue a animar os meus dias após a faculdade.

O maior agradecimento vai para os meus pais. Todo o esforço e dedicação, que tiveram ao longo deste duro percurso. Todos os sacrifícios que fizeram para que eu pudesse atingir os meus objectivos. Todo o apoio que me deram e, estou certo, continuarão a dar. Espero algum dia conseguir retribuir um décimo de tudo aquilo que fizeram por mim. Não o digo tantas vezes quanto deveria, mas fica aqui registado, para a posterioridade, que os adoro.

Aos meus outros amigos, Carlos, Maria, João, um muito obrigado pelos já vários anos de amizade, e pela força que sempre me deram, de forma a atingir os meus objectivos.

Resumo

O principal objectivo deste trabalho é determinar as diferenças existentes entre os volumes cerebelosos de pacientes com síndrome de Down e de uma população controlo. Adicionalmente, pretende-se verificar se os resultados obtidos a partir de uma segmentação automática coincidem com os resultados obtidos da segmentação manual.

A população com síndrome de Down é composta por 7 sujeitos, 3 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, e idades compreendidas entre os 25 e os 36 anos. A população controlo é constituída por 7 sujeitos, 6 do sexo masculino e 1 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 22 e os 46 anos.

Os volumes do cerebelo e do volume total intracraniano foram calculados a partir de imagens de ressonância magnética, de forma manual e automática. Os *softwares* MRICron e Freesurfer/FSL foram utilizados para a segmentação manual e automática dos volumes, respectivamente.

Após a obtenção dos dados foi realizada uma análise correlativa de forma a identificar a semelhança existente entre os dados obtidos de forma manual e automática, e também, verificar a relação existente entre o volume cerebeloso e a idade dos sujeitos. Com o objectivo de avaliar a concordância entre resultados, foi ainda aplicado o método de Bland-Altman, de forma a visualizar graficamente a dispersão existente entre os valores obtidos.

Os resultados obtidos neste estudo permitem afirmar que existe uma maior correlação entre os volumes obtidos do Freesurfer, e os volumes calculados manualmente. Os resultados ainda mostram que os pacientes com síndrome de Down têm volumes cerebelosos reduzidos em comparação com os resultados da população controlo. Da análise da relação do volume cerebeloso com a idade não foi possível obter resultados satisfatórios.

Palavras-chave: Síndrome de Down, volume cerebeloso, imagem de ressonância magnética, segmentação manual e automática, análise correlativa.

Abstract

The main objective of this study is to determine the differences between the cerebellar volumes from patients with Down syndrome and from control-subjects. Additionally, it's intended to check if the results obtained from the automatic segmentation were similar to the ones obtained from the manual segmentation.

The population with Down syndrome is composed by 7 subjects, 3 male and 4 female, with ages ranging from 25 to 36 years old. The control group consists of 7 subjects, 6 male and 1 female, with ages between 22 and 24 years old.

The cerebellar volumes and the total intracranial volume were calculated, manually and automatically, from magnetic resonance imaging scans. The MRICron and Freesurfer/FSL *softwares* were used for the manual and automatic segmentation of volumes, respectively.

After the collection of data, a correlation analysis was performed, in order to identify the resemblance between data from the manual and automatic segmentation, and also, to evaluate the relation between the cerebellar volume and the individuals age. With the objective to measure the agreement between the results, the Bland-Altman method was applied, in order to graphically visualize the dispersion existing between the obtained values.

The results obtained in this study allow us to state that there's an higher correlation between volumes obtained from Freesurfer, and the manually calculated volumes. The results still show the the patients with Down syndrome have smaller cerebellar volumes, in comparison to the control-subjects. The age-related analysis of the cerebellar volume didn't return however satisfactory results.

Keywords: Down syndrome, cerebellar volume, magnetic resonance imaging, manual and automatic segmentation, correlative analysis.

Índice

Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Siglas	xi
1. Introdução	1
2. Estado da Arte	3
3. Ressonância Magnética.....	5
3.1. Breve Contexto Histórico	5
3.2. Princípios Físicos	5
3.3. Processos de Relaxação	6
3.4. Constantes de Tempo	9
3.5. Sequências de Pulso	9
3.6. Formação da Imagem	10
4. Síndrome de Down	12
4.1. Noções básicas	12
4.2. Características Fenotípicas	12
4.3. Doença de Alzheimer	12
4.4. Causa.....	12
4.5. Diagnóstico.....	13
5. Anatomia e Fisiologia	14
5.1. Telencéfalo.....	14
5.2. Tronco Cerebral.....	15
5.3. Cerebelo	15
6. Metodologia	18
6.1. Casos clínicos.....	18
6.2. Segmentação	18
6.3. Segmentação Manual.....	18
6.4. Segmentação Automática.....	19
6.5. FSL.....	19
6.6. Freesurfer.....	19
6.7. Tratamento Estatístico.....	19
7. Resultados	22
7.1. Comparação entre <i>Softwares</i>	22
7.2. Normalização	26
7.3. Relação entre Idade e Volume Cerebeloso	29
8. Conclusão	31
9. Bibliografia	32
Anexo A.....	35
Volumes Hemisfério Esquerdo e Direito do Cerebelo para FSL e Freesurfer	35
Anexo B.....	36
Volume Cerebeloso Total obtido Automático e Manualmente.....	36
Anexo C.....	37

Volume Intracraniano Total	37
Anexo D.....	38
Volumes Normalizados	38

Lista de Figuras

Figura 1:6

Figura 2:8

Figura 3:10

Figura 4:13

Figura 5:14

Figura 6:15

Figura 7:16

Figura 8:17

Figura 9:20

Figura 10:23

Figura 11:23

Figura 12:24

Figura 13:25

Figura 14:26

Figura 15:27

Figura 16:28

Figura 17:29

Figura 18:29

Figura 19:30

Lista de Tabelas

Tabela A: Género, Idade, Peso e Grau de Demência para cada Paciente	22
Tabela B: Volumes dos Hemisférios Cerebelosos em <i>mm</i> ³ obtidos do programa FSL para cada um dos pacientes.....	35
Tabela C: Volumes dos Hemisférios Cerebelosos em <i>mm</i> ³ obtidos do programa Freesurfer para cada um dos pacientes.....	35
Tabela D: Volume do Cerebelo em <i>mm</i> ³ obtido da segmentação manual e automática.....	36
Tabela E: Volume Intracraniano Total em <i>mm</i> ³ obtido para os programas FSL e Freesurfer. ..	37
Tabela F: Volumes dos hemisférios direito e esquerdo, e volume total cerebeloso, obtidos da segmentação automática realizada com o programa FSL, normalizados, com o TIV obtido do mesmo programa, em %.	38
Tabela G: Volumes dos hemisférios direito e esquerdo, e do cerebelo, obtidos da segmentação automática realizada com o programa Freesurfer, normalizados, com o TIV obtido do mesmo programa, em %.	38
Tabela H: Volume total cerebeloso, obtido da segmentação manual, normalizado com o TIV obtido dos programas FSL e Freesurfer, em %.	39

Lista de Siglas

SD	Síndrome de Down
QI	Quociente de Inteligência
IRM	Imagem de Ressonância Magnética
BA	Bland-Altman
VIT	Volume Intracraniano Total
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RF	Radiofrequência
TE	Tempo de Eco
TR	Tempo de Repetição
SE	<i>Spin Echo</i>
GE	<i>Gradient Echo</i>
DP	Desvio Padrão

1. Introdução

A síndrome de Down (SD) é uma doença genética causada pela presença de três cópias do cromossoma 21, sendo esta a razão pela qual a síndrome de Down é também denominada por trissomia 21.

A doença de SD é apresentada como a causa genética mais comum de deficiência mental, causando aos doentes um défice na linguagem, bem como um défice na memória a longo prazo (1).

Os doentes com SD apresentam uma vasta gama de defeitos congénitos, que incluem malformações cardíacas, anomalias gastrointestinais e craniofaciais, e uma elevada presença de leucemia durante a juventude (2).

Todos os sujeitos com SD apresentam um certo grau de deficiência mental. O quociente de inteligência (QI) destes indivíduos indica o grau de deficiência de cada um destes indivíduos. Na maioria dos casos, as crianças e adultos com SD, apresentam um valor QI entre os 35 e os 70. Nestes casos, atribui-se o termo ligeira a uma deficiência mental em que o QI varia entre os 35 e os 50, e designa-se por moderada, à deficiência mental em que o QI tem valores entre os 50 e os 70 (3).

A demência, presente nos doentes com SD, é reflexo de anomalias e alterações existentes em algumas estruturas cerebrais. Os melhoramentos na imagem de ressonância magnética (IRM), e o progresso registado nas técnicas de processamento de imagem, tornaram possível a análise quantitativa destas estruturas. Estudos volumétricos realizados nestes indivíduos revelaram uma diminuição geral dos volumes cerebrais e, mais concretamente, de volumes do cerebelo, tronco cerebral, lobo frontal e hipocampo (4) (5) (6).

O envelhecimento é acompanhado por transformações significativas ao nível estrutural e funcional do cérebro. A literatura sugere que, após os 40 anos, o volume e o peso cerebral registam uma diminuição de 5%, por cada 10 anos de vida. O ritmo com que a perda de volume se procede, regista um aumento após os 70 anos. Das estruturas cerebrais, o córtex pré-frontal é a estrutura mais afectada pelo envelhecimento. O lobo temporal, os hemisférios cerebelosos e os hipocampos, são outras estruturas que também são afectadas (7).

O presente estudo propõe-se analisar os volumes cerebelosos de doentes com SD, calculando-os de forma manual e automática, de forma a poder compará-los com os de uma população controlo. A segmentação automática destes volumes é realizada através da utilização dos programas FSL e Freesurfer. Os valores obtidos são, posteriormente, comparados com os obtidos através da segmentação manual, de forma a poder comprovar a correspondência entre os métodos utilizados. Para realizar a segmentação manual é utilizado o *software* MRICron.

O quadro geral é composto por sujeitos com idades entre os 22 e os 46 anos. De forma a examinar os resultados obtidos é analisada a correlação entre métodos de obtenção de dados, e entre o volume cerebeloso e a idade dos pacientes. A concordância dos valores obtidos é avaliada através da análise de Bland-Altman (BA), que estuda a diferença entre os valores obtidos em função da média destes mesmos valores.

2. Estado da Arte

São diversos os estudos que relacionam a perda de volume cerebral com a existência de demência. Neste capítulo apresentam-se uma recolha de estudos, efectuados nos últimos anos, sobre este assunto

Em 1996, Roth, G. M. et al realizou um estudo com o objectivo de verificar, a partir de IRM, evidências de envelhecimento prematuro em doentes com SD. Desta forma, os dados de 30 doentes com SD foram comparados com os de uma população controlo com igual número de elementos. Os sujeitos apresentavam uma média de idades igual a 39 anos. A revisão cega dos casos foi realizada por dois observadores independentes. Um dos observadores verificou evidências de atrofia cerebral, e lesões na substância branca, em 14 dos 30 sujeitos com SD, mas não verificou nenhuma evidência nos indivíduos da população controlo. O segundo observador diagnosticou atrofia em 13 pacientes com síndrome de Down e em 2 da população controlo. Visto que estas características estão largamente presentes em sujeitos com mais idade, Roth concluiu que as semelhanças verificadas entre a população mais envelhecida e os doentes com SD eram demonstrativas do envelhecimento precoce verificado em sujeitos com esta doença (8).

De forma a analisar as mudanças cerebrais em doentes com SD, Pearlson, G. et al, utilizou IRM de 50 adultos com SD, dos quais 11 tinham demência, e comparou-as com os dados de 23 sujeitos saudáveis. O objectivo era observar as diferenças no cérebro entre as duas populações, mas também verificar se, dentro da população com SD, existiam variações entre os sujeitos com e sem demência. O volume total do cérebro, o volume da substância cinzenta do córtex frontal, temporal e parietal e os volumes do hipocampo, amígdala e ventrículos laterais cerebrais foram medidos. Os resultados mostraram que os sujeitos da população com SD tinham um volume de hipocampo ligeiramente menor que os da população controlo. A maior diferença entre a população controlo e os doentes com SD foi notada no volume dos ventrículos laterais cerebrais. Já entre a população com SD, verificaram-se diferenças significativas entre os sujeitos com e sem demência. Foram efectuadas medidas de forma a avaliar a atrofia das estruturas cerebrais em estudo. Verificou-se que os sujeitos com demência possuíam estruturas mais reduzidas, que os doentes com SD mas sem demência (9).

Um outro estudo realizado por Ge, Y. et al, examinou o efeito da idade nos volumes da substância branca e cinzenta, normalizados com o volume intracraniano total (VIT), em sujeitos considerados saudáveis. Uma população de 54 pacientes, sem historial médico, e com idades entre os 20 e os 86 anos, foi sujeita a examinação por ressonância magnética, utilizando a técnica de *fast spin echo*. Os dados volumétricos foram relacionados com a idade através do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson. Os sujeitos foram distribuídos por dois grupos. O primeiro com idades compreendidas entre os 20 e 49 anos, e o segundo com sujeitos com idades entre os 50 e os 86 anos. Os resultados demonstraram diferenças entre os dois grupos, nomeadamente, uma diferença de 4.9% no volume de matéria cinzenta, e uma diferença de 2.9% no volume de matéria branca, entre os indivíduos das duas populações. (10).

Neste tipo de estudos, que requerem a avaliação de regiões específicas do cérebro, a delineação dos volumes das estruturas cerebrais é habitualmente realizada por um técnico hospitalar especializado, de forma manual. Quando comparado com um método de segmentação automático, o processo manual tem uma maior fiabilidade. No entanto, a complexidade e o tempo despendido na sua execução, leva a que segmentação obtida de *softwares*, tais como, o Freesurfer e o FSL, sejam cada vez mais utilizadas, em estudos de avaliação de volume das estruturas cerebrais.

É disso exemplo, o estudo desenvolvido por Morey et al, que comparou os volumes do hipocampo e amígdala obtidos da segmentação manual, com dados volumétricos calculados na segmentação automática. Os *softwares* utilizados na segmentação automática foram o FSL e o Freesurfer, e foram comparadas as diferenças percentuais de volume, a correlação existente entre as amostras e análise 3D da anatomia das estruturas cerebrais. Dos dois *softwares*, o Freesurfer apresentou uma menor variação no volume, quando comparado com os volumes obtidos manualmente para o hipocampo e a amígdala, e uma maior correlação que o FSL (11).

3. Ressonância Magnética

3.1. Breve Contexto Histórico

A IRM é uma técnica sofisticada que evoluiu, enquanto método de diagnóstico estabelecido na prática clínica, nos últimos 30 anos. Esta técnica, anteriormente denominada de ressonância magnética nuclear (termo cunhado por Isidor Rabi em 1942), representa o culminar dos estudos realizados por Jean Baptiste Fourier, Nikola Tesla ou Joseph Larmor. Entre os anos 1940 e 1960, foram realizados desenvolvimentos nesta técnica, tendo alguns dos maiores desenvolvimentos sido obtidos por Felix Bloch e Edward Purcell, que, em 1946, descobriram que certos núcleos, quando colocados num campo magnético, absorviam energia electromagnética, e voltavam a reemitir esta energia quando o núcleo voltava ao seu estado original. Apesar destes avanços, no princípio da década de 70, todos os ensaios realizados até à data tinham tido em conta apenas uma única dimensão, e, além disso, faltava-lhes informação espacial, ou seja, ninguém tinha ainda conseguido descortinar a origem do signal de ressonância magnética nuclear (RMN). Só em 1974, Paul Lauterbur e Peter Mansfield descreveram o uso dos gradientes do campo magnético para a localização espacial dos sinais de RMN. Permitindo, desta forma, a obtenção das primeiras IRM (12).

3.2. Princípios Físicos

No núcleo atómico, cada neutrão e protão exibe um movimento de precessão em torno do seu eixo. Este movimento produz um momento angular, que faz com que as partículas em questão se comportem como “pequenos magnetos”. Em grande parte dos núcleos, os protões e os neutrões alinham-se de forma a que os seus spins e magnetizações se cancelem. No entanto, nos casos em que o número de protões, ou neutrões, é ímpar, não é possível obter um cancelamento total.

O núcleo do átomo de hidrogénio apresenta uma desigualdade entre o número de protões e o número de neutrões. Esta desigualdade indica que o núcleo, que no caso do hidrogénio é apenas constituído por um protão, possui um momento angular intrínseco, também designado por *spin*. Nos núcleos em que esta desigualdade não existe, o *spin* é igual a zero.

A elevada concentração de hidrogénio nos tecidos do corpo humano, além das suas propriedades magnéticas, torna-o no átomo mais utilizado para obtenção de IRM (13). O movimento rotacional do núcleo de hidrogénio, em torno do seu eixo, gera um campo magnético e, por conseguinte, um momento magnético fica associado ao núcleo (14).

Sob acção de um campo magnético fraco, como é o terrestre, os momentos magnéticos dos núcleos de hidrogénio, possuem uma orientação espacial indefinida, apresentando uma distribuição aleatória. Esta aleatoriedade faz com que a magnetização resultante seja nula (Figura 1 (a)). Em presença de um campo magnético forte, os núcleos de hidrogénio orientam-se de acordo com a direcção do campo externo aplicado (Figura 1 (b)). O spin dos núcleos de hidrogénio admite dois estados possíveis: um estado paralelo (nível de baixa energia e alinhado no mesmo sentido do campo magnético) e um estado antiparalelo (nível de maior energia e alinhado no sentido oposto do campo magnético) (13). A distribuição dos spins pelos dois níveis é calculada pela distribuição de Boltzmann.

$$\frac{N_P}{N_{AP}} = e^{\frac{(-\mu\beta)}{kT}} \quad \text{Equação 1}$$

Nesta equação, a distribuição do número de spins alinhados paralelamente (N_P) e anti paralelamente (N_{AP}), é influenciada pelo momento magnético (μ), pelo campo magnético (β), pela temperatura absoluta (T) e pela constante de Boltzmann ($k = 1,3805 \times 10^{-23}$ J/K).

Na presença de um campo magnético, o estado paralelo é mais energeticamente favorável que o estado antiparalelo. Desta forma, existe um ligeiro predomínio de spins orientados no mesmo sentido do campo magnético. Este predomínio gera uma componente de magnetização ao longo do eixo longitudinal, que representa a direcção de aplicação do campo magnético (14).

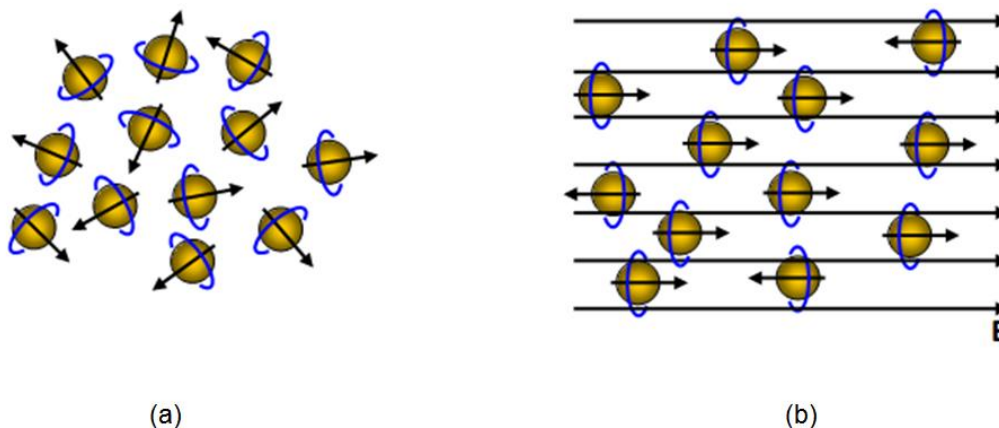


Figura 1: (a) Os prótons movem-se de forma aleatória. Os seus vectores de momento magnético apontam em todas as direcções, cancelando-se, sem que haja a formação do momento magnético; (b) Quando colocados sobre ação de um campo magnético externo (B), os spins alinham-se na mesma direcção do campo, e no mesmo sentido, ou sentido contrário. Adaptado de (15).

Os prótons não se alinham, de facto, ao longo do eixo sobre o qual a direcção e sentido do vector do campo magnético externo estão representados. Ao invés, os prótons rodam em torno deste eixo, num movimento descrito por precessão (16). Sob acção de um campo magnético, os prótons precessam à frequência de Larmor (ν).

$$\nu = \gamma B \quad \text{Equação 2}$$

Esta frequência é resultado da multiplicação do campo magnético (B) pela razão giromagnética (γ). Todos os núcleos com a mesma carga e mesmo número de massa, têm a mesma razão giromagnética.

A soma vectorial dos spins origina uma componente de magnetização paralela ao eixo longitudinal, sem que haja uma componente da magnetização no plano transversal, devido à não coerência de fase dos momentos magnéticos dos prótons da amostra. Desta forma, uma bobine colocada perpendicularmente ao plano transversal não irá detectar nenhum sinal, devido à não alteração do fluxo magnético (13). Assim, é necessário garantir a rotação da magnetização, do plano longitudinal para o plano transversal. Este processo é realizado após a aplicação de um pulso de radiofrequência (RF), oscilando à frequência de Larmor do hidrogénio. Além de desviar o vector de magnetização, a aplicação do pulso RF também faz com que os núcleos precessem em fase no plano transversal. A componente transversal da magnetização passa a induzir uma tensão eléctrica na bobine ou antena receptora sendo assim adquirido um sinal.

3.3. Processos de Relaxação

Após a aplicação de um pulso RF, o próton passa do estado de menor energia (paralelo) para o de maior energia. Como consequência, o vector de magnetização move-se do plano longitudinal para o transversal. Neste movimento, o vector de magnetização passa a fazer um ângulo com a direcção do campo magnético externo. Neste processo, a magnetização longitudinal diminui, enquanto a magnetização transversal aumenta.

Para que o vector de magnetização retorne ao seu estado de equilíbrio, é necessário que energia transferida do pulso de RF para os núcleos, volte a ser libertada, do núcleo para a sua vizinhança. No processo os prótons passam do nível de maior energia para o de menor energia. A transferência de energia entre o núcleo e a sua vizinhança, possibilita que o equilíbrio térmico do sistema seja atingido (14). Este processo é descrito por relaxação longitudinal, e está representado na Figura 2 (a).

Na relaxação longitudinal, a evolução temporal da magnetização (M), até atingir o seu estado de equilíbrio, é descrita pela seguinte equação:

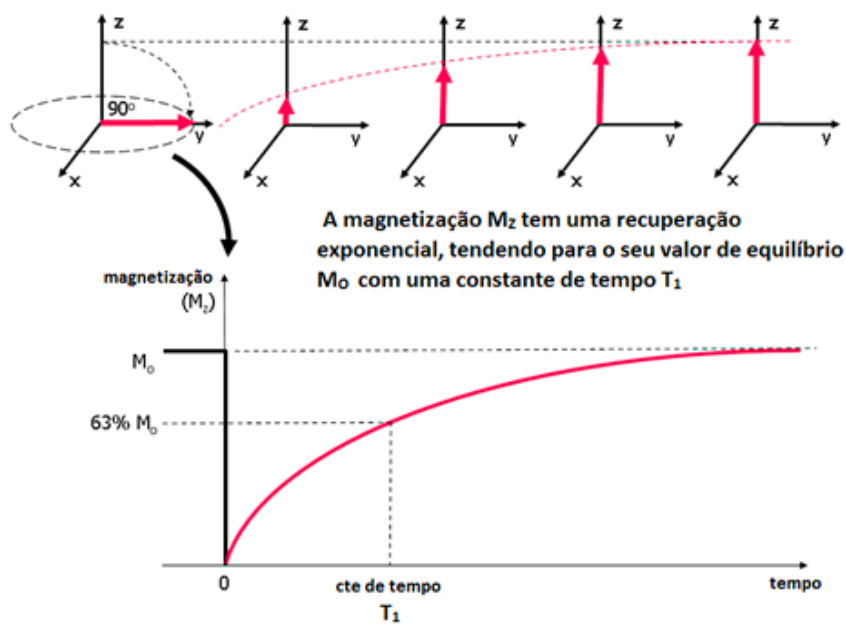
$$M = M_0(1 - e^{(-t/T_1)}) \quad \text{Equação 3}$$

A constante de tempo T_1 caracteriza a velocidade com que a componente longitudinal da magnetização é recuperada. Ainda na equação a componente M_0 descreve a magnetização original da amostra. O valor de T_1 varia entre substâncias, significando que a relaxação transversal ocorre a diferentes ritmos para diferentes substâncias.

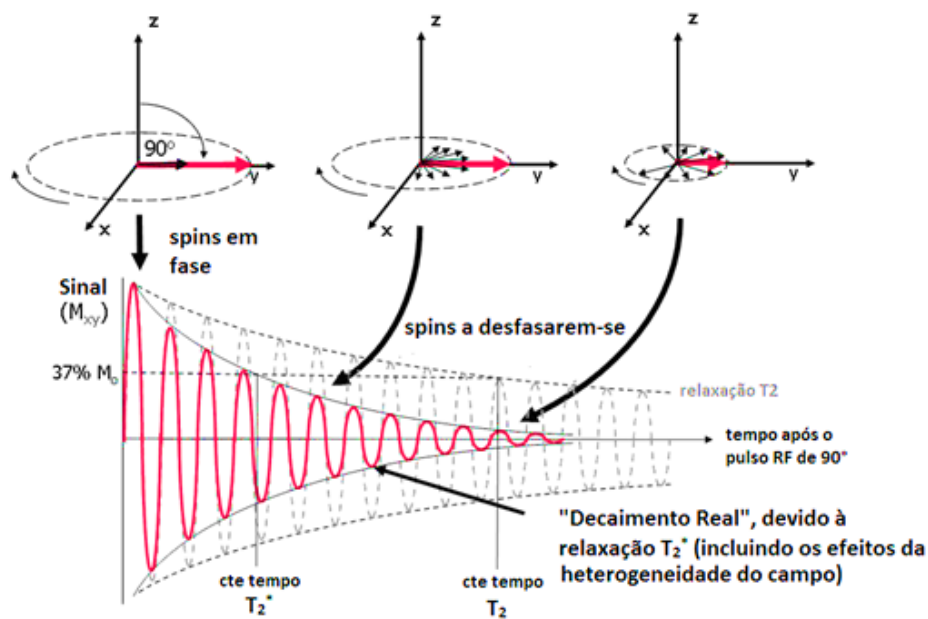
Quando o campo magnético aplicado não é homogêneo, os spins dos núcleos de uma amostra apresentam mais que uma frequência de Larmor. Além da heterogeneidade do campo, esta alteração na frequência de spin dos núcleos, também se deve aos campos magnéticos produzidos pelos momentos magnéticos destes mesmos núcleos. Desta forma, após o pulso de RF, a magnetização transversal é formada por várias componentes, que precessam com diferentes frequências de Larmor no plano transversal. Como consequência, a magnetização total é cancelada, devido ao desfasamento dos spins no plano transversal (17). O processo de decaimento da magnetização é descrito pela seguinte equação:

$$I = I_0 e^{(-t/T_2)} \quad \text{Equação 4}$$

Na equação, I_0 é a magnetização original, e T_2 representa o período de tempo em que 63% do sinal é perdido. No final do processo, o vector de magnetização acaba por voltar a realinhar-se com o campo. Este processo é descrito por relaxação longitudinal, e está representado na Figura 2 (b).



(a)



(b)

Figura 2: (a) Relaxação T_1 . Após o pulso RF de 90° , a componente z da magnetização, M_z atinge o valor nulo. A recuperação da magnetização é feita de forma exponencial, com uma constante de tempo T_1 , altura em que a magnetização recuperou 63% do seu valor inicial. (b) Relaxação T_2 . Após o pulso RF de 90° , os momentos magnéticos dos prótons da amostra estão em fase e a magnetização transversa tem uma amplitude máxima. A amplitude vai diminuindo como consequência do desfasamento dos momentos magnéticos dos prótons. Adaptado de (18).

3.4. Constantes de Tempo

Como podemos ver nas Equações 3 e 4, os processos de relaxação são altamente influenciados pelas constantes de tempo T_1 e T_2 .

O valor de ambas as constantes varia entre tecidos. A relaxação longitudinal é influenciada pela temperatura da amostra. O aumento da temperatura propicia o aumento da energia transferida no processo. O tempo de relaxação T_1 é menor em tecidos com uma maior concentração de água e gordura. Em tecidos mais rígidos, o movimento dos átomos está condicionado devido às fortes ligações interatômicas presentes neste tipo de tecidos.

Por outro lado, o tempo de relaxação T_2 depende da interação do vector de magnetização com heterogeneidades do campo magnético. Neste caso, e em oposição ao tempo de relaxação T_1 , os tecidos mais rígidos são aqueles que apresentam um valor menor para a constante de tempo. Para a água, o tempo T_2 é longo, aproximadamente 3-4 segundos, isto deve-se ao facto das moléculas se moverem com uma frequência mais elevada que a frequência de Larmor. Em soluções de macromoléculas o tempo T_2 é mais curto. Isto deve-se em parte ao movimento mais lento dos prótons nas macromoléculas.

3.5. Sequências de Pulso

Todas as sequências de pulso começam com o vector de magnetização alinhado com a direcção do campo magnético ao longo do eixo dos z. De forma a induzir a magnetização, um ou mais pulsos de radiofrequência são aplicados, de resto, o número de pulsos aplicados e o intervalo de tempo entre eles, são as características que diferenciam os vários métodos baseados em sequências de pulso, utilizados em ressonância magnética.

Historicamente, o *spin echo* (SE) foi a primeira sequência de pulso a ser utilizada. Desde então, o SE tem servido de padrão para as várias sequências que se lhe seguiram. Pode-se afirmar que as sequências de pulso estão agrupadas em duas grandes famílias, sequências SE e *gradient echo* (GE).

Na sequência por SE o vector de magnetização começa por sofrer uma rotação de 90° , através da aplicação de um pulso RF. As componentes do vector de magnetização, agora no plano xy, começam a divergir. É neste momento que um outro pulso de 180° é aplicado. Este pulso de inversão provoca a rotação das componentes de magnetização, acabando por originar o eco do sinal original desfasado 180° . O tempo entre o primeiro pulso e a obtenção do eco, é denominado por tempo de eco (TE) (19). Na Figura 3 pode-se verificar uma ilustração da sequência de spin.

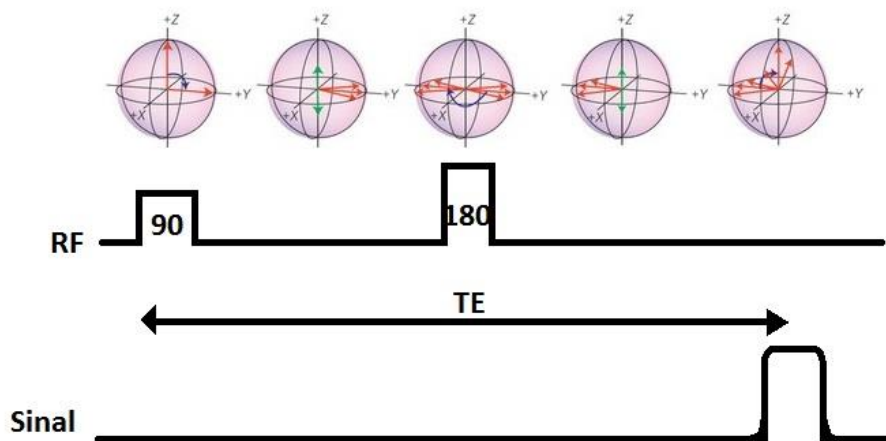


Figura 3: Sequência de Eco de Spin. Após o pulso de 90° , ocorre uma perda significativa da magnetização. No entanto, o desfaseamento heterogêneo pode ser removido pela aplicação do pulso de 180° que inverte os vectores de magnetização. Os vectores voltam a ficar em fase, após um tempo TE , após o qual é emitido um sinal de eco.

Este eco não é, de facto, nada mais que o sinal obtido da magnetização transversal, já acima referida. Além do TE , o tempo de repetição (TR), ou seja, o intervalo de tempo entre dois pulsos RF de 90° , é, também, um parâmetro essencial na técnica do SE. Este último parâmetro é responsável pelo condicionamento da magnetização longitudinal. Quanto maior for o TR , mais completa será a magnetização longitudinal. Ao passo que a redução deste tempo, irá aumentar a influência de T_1 na intensidade do sinal.

A técnica de GE apresenta duas grandes diferenças em relação ao SE, que são a redução do ângulo do primeiro pulso de RF, menor que 90° , e a ausência do pulso de 180° , utilizando-se, ao invés, um gradiente de campo magnético. A grande consequência da redução do ângulo do primeiro pulso RF, é a recuperação mais rápida da magnetização longitudinal, permitindo, desta forma, um menor rácio entre o TR e o TE , e, consequentemente, um tempo de aquisição mais reduzido. Apesar do menor tempo de aquisição, a técnica de GE tem uma maior sensibilidade às heterogeneidades do campo magnético, quando comparado com o spin eco, apresentando, por conseguinte, uma imagem com maior presença de artefactos. As causas para a não homogeneidade do campo magnético incluem agentes de contraste paramagnéticos, presença de deoxihemoglobina nas veias e depósitos de ferro no sangue (13).

3.6. Formação da Imagem

Como referido acima, na sequência de SE o TR indica o intervalo de tempo entre os pulsos RF de 90° , responsáveis pelo desfaseamento dos spins. O valor final do TR coincide, igualmente, com o momento de aquisição do sinal. Este sinal, composto por uma sobreposição de ondas RF com diferentes frequências, amplitudes e fases, contém, no seu todo, informação espacial, cuja leitura analógica é praticamente impossível.

No início da segunda metade do século XX, este problema impedia que a RM pudesse ser considerada como uma técnica útil para a obtenção de imagens do corpo humano. Foi apenas em 1974, com a descoberta de Paul Lauterbur, que a RM se tornou um método aceitável e altamente utilizado no diagnóstico médico. Hoje em dia, os métodos, denominados transformada de Fourier a duas dimensões (TF2D) ou três dimensões (TF3D), ainda se baseiam nos estudos realizados por Lauterbur.

Neste método, um gradiente fixo é aplicado ao plano da imagem. Um segundo gradiente é depois aplicado perpendicular a este último, durante um curto período de tempo. O grande

efeito da aplicação momentânea deste gradiente é a aceleração, ou redução, na velocidade de precessão das partículas, em cada uma das linhas definidas pelo campo magnético fixo. Desta forma, temos que, ao longo destas linhas, os vectores de magnetização precessam a diferentes velocidades, dependendo da sua posição. Esta modificação, provocada pelo segundo campo, introduz uma diferença na fase entre os vectores, em diferentes pontos destas linhas, mantendo, no entanto, a mesma frequência. Assim, deixamos de ter um sinal analisado em termos da sua variação com o tempo, para passarmos a ter um sinal decomposto em frequência e fase. As coordenadas x, passam a ser descritas pela fase, enquanto que as coordenadas y, passam a identificar a frequência de ressonância (19).

O mesmo processo pode ser aplicado à TF3D, que permite a recolha de dados de um volume completo da amostra. Estes volumes têm habitualmente entre 1 a 2 mm³ e são denominados por vóxeis (19).

4. Síndrome de Down

Em 1866, John Langdon Down, enquanto diretor do *Royal Earlswood Asylum for Idiots*, publicou um estudo, no qual indicava que muitas das crianças com deficiências mentais, presentes nesta unidade, partilhavam um conjunto de características faciais. Down também observou que as crianças já nasciam com esta condição, concluindo que esta era do tipo congénito. Além disso, os pacientes que possuíam estes sintomas tinham uma esperança de vida reduzida. A causa para o síndrome que Down diagnosticou, apenas viria a ser descoberta em 1958 por Jérôme Lejeune (20).

4.1. Noções básicas

Lejeune descobriu que a SD se devia a uma alteração genética caracterizada pela presença de um cromossoma supranumerário no par 21 (21).

Desta descoberta surgiu uma nova designação para a SD, trissomia 21. Atualmente, 1 em cada 700 indivíduos nasce com SD, tornando a trissomia 21 a causa genética mais comum de deficiência mental (22).

4.2. Características Fenótípicas

O fenótipo associado à SD encontra-se bem documentado. Os traços faciais, que os indivíduos padecentes deste tipo de doença apresentam, são a característica mais evidente da SD. Existem, no entanto, certas características que, ainda que bem documentadas, são menos notórias. Por exemplo, 60% dos indivíduos que sofrem de trissomia 21 possuem um defeito congénito do coxim endocárdico (23). Estes indivíduos têm uma probabilidade trinta vezes maior de sofrerem de leucemia aguda, quando comparado com outros indivíduos considerados saudáveis. A deficiência mental, associada à SD, é caracterizada por um atraso global no desenvolvimento, por um défice na memória e por dificuldades no processamento auditivo-verbal. Distúrbios psiquiátricos, tais como depressão, são também comuns nesta população.

4.3. Doença de Alzheimer

Porventura, a característica genética mais marcante, associada à SD, é a presença da doença de Alzheimer. A totalidade dos indivíduos, com 35 anos, possui modificações histológicas, características dos pacientes com doença de Alzheimer. Entre estas, constam uma perda sináptica significativa e atrofia ou morte neuronal observada em tecidos pertencentes a regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, como sejam o córtex cerebral, o hipocampo ou o cerebelo (24).

4.4. Causa

Estudos recentes mostram que, em 86% dos casos o cromossoma 21 tem uma derivação materna (quer pela não disjunção cromossômica na meiose II (75% dos casos), ou na meiose I (25% dos casos)). Todos os casos de trissomia 21 estão fortemente associados ao avanço na idade materna (25).

Um dos factores que se pensa estar implicado na relação proporcional entre o aumento da idade materna e o risco de trissomia 21 é a diminuição na recombinação genética.

Vários modelos foram criados de forma a ilustrar a prevalência da SD em novos nascimentos, relacionando-os com a idade materna. Um dos últimos modelos foi realizado por Morris, et al., no ano de 2002 (26). Na Figura 4 podemos verificar a representação gráfica das conclusões obtidas neste estudo.

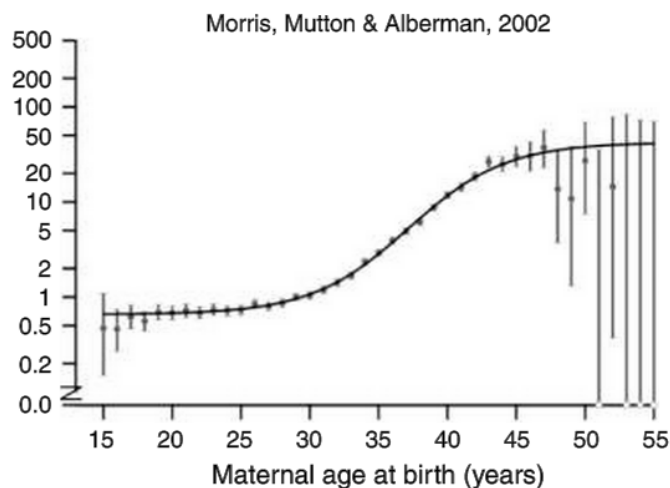


Figura 4: Prevalência da SD a cada 1000 novos nascimentos, e sua relação com a idade materna. Até aos 34 anos, não se observam variações, só após esta idade, e até aos 44, existem algumas diferenças estatísticas significantes.

4.5. Diagnóstico

Visto que, após o nascimento, o diagnóstico da SD baseia-se nas características faciais apresentadas pelo indivíduo, interessa analisar os métodos de diagnóstico pré-natal. Neste tipo de diagnóstico, o obstetra realiza testes ao sangue materno e examina os dados de ultrassom.

Uma forma de testar se o feto tem SD é através da avaliação do cariótipo do DNA do feto. Este processo envolve a obtenção de células fetais via amniocentese para posterior observação. Um segundo método de teste é a hibridização fluorescente *in situ* (FISH). Esta técnica, usada para detectar a presença ou ausência de certas sequências específicas de DNA, utiliza sondas fluorescentes que se ligam a regiões complementares do cromossoma. A presença de complementaridade entre a sonda e a amostra produz um sinal de hibridização, enquanto que a ausência não produz qualquer sinal (27).

5. Anatomia e Fisiologia

O cérebro de um recém-nascido pesa aproximadamente 400 gramas. Após um ano, este valor duplica, e até à adolescência o peso do cérebro aumenta até, aproximadamente, 1,5kg. Existem diferenças entre gêneros. O sexo masculino, habitualmente, tem um cérebro maior que o feminino. No entanto, a proporção entre o peso do cérebro e do corpo é maior para o sexo feminino.

Numa visualização a três dimensões, apenas três regiões são claramente visíveis. Sendo estas o telencéfalo, o cerebelo e parte do tronco cerebral.

5.1. Telencéfalo

O telencéfalo compreende a maior porção do encéfalo. Constituído pelos dois hemisférios cerebrais (esquerdo e direito), separados pela fissura longitudinal cerebral, esta região do cérebro é responsável pelo controlo do movimento, sensibilidade, visão e audição. A sua superfície é constituída por um elevado conjunto de circunvoluções, denominado córtex cerebral, constituídas por matéria cinzenta. O núcleo central encontra-se no interior do córtex sendo, no entanto, constituído por matéria branca, que, por sua vez, é composta por feixes de fibras nervosas, e transporta informação destinada ao córtex, bem como respostas motoras das áreas corticais a outras regiões do sistema nervoso central (SNC) (28).

As cavidades interiores aos hemisférios são denominadas por ventrículos laterais esquerdo e direito. Estes dois ventrículos comunicam com um terceiro através do foramen interventricular (Figura 5 (b)). Cada um dos hemisférios está subdividido em 5 lobos: frontal, parietal, temporal, occipital e ínsula (Figura 5 (a)).

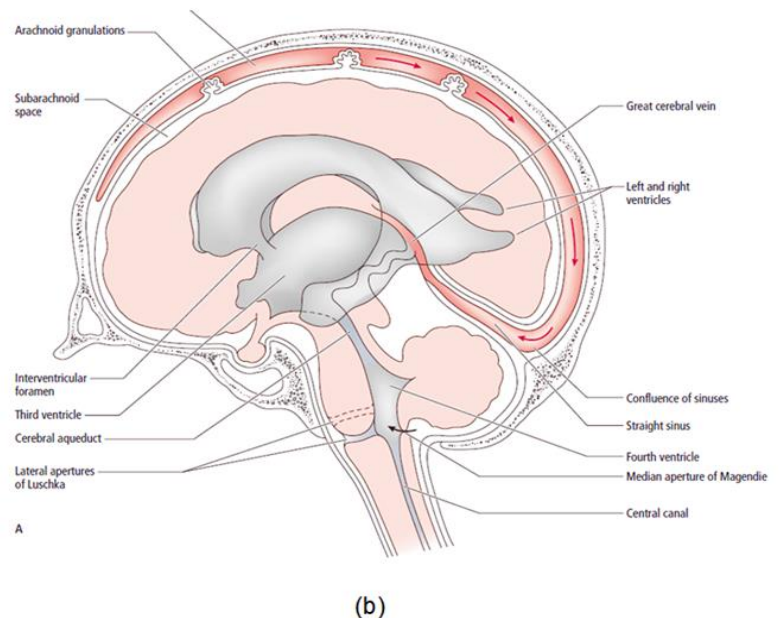
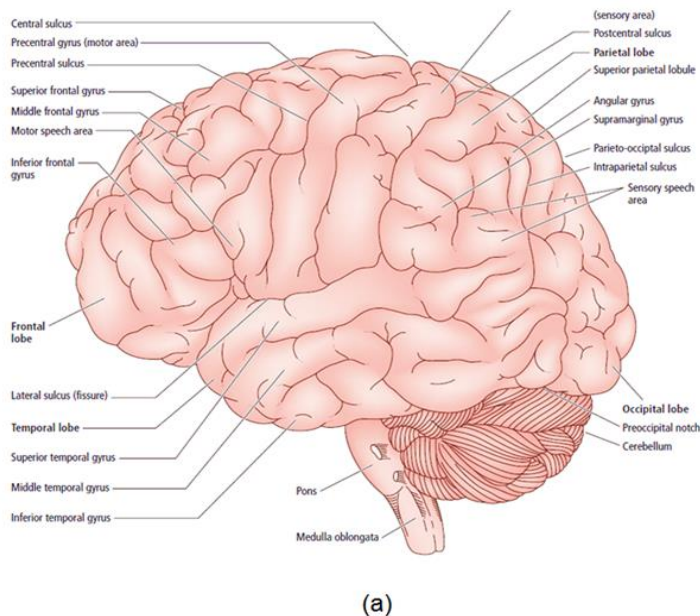


Figura 5: (a) Vista lateral do cérebro. Nesta imagem é visível a subdivisão do hemisfério cerebral direito. Estão indicados os lobos frontal, temporal, parietal e occipital. Por ser um lobo profundo, o lobo da ínsula não pode ser verificado nesta imagem. (b) Corte sagital mediano, que mostra os ventrículos esquerdo e direito, e a comunicação destes com o terceiro ventrículo através do foramen interventricular. Adaptado de (28).

5.2. Tronco Cerebral

O tronco cerebral é a porção mais antiga do encéfalo (Figura 6 (b)). Constituída pelo mesencéfalo, metencéfalo e mielencéfalo, grande parte desta região não se encontra visível, nomeadamente a parte dorsal, que se encontra coberta pelo telencéfalo e pelo cerebelo. Apenas as suas porções ventral e lateral estão expostas.

O mesencéfalo localiza-se em torno do aqueduto cerebral, também denominado aqueduto de Sylvius, após o fisiologista François Sylvius o ter descrito no século XVII (29). Esta estrutura serve de conexão entre o terceiro e quarto ventrículo, e ainda permite a passagem de líquido cefalorraquidiano pelo mesencéfalo. A região do mesencéfalo inferior ao aqueduto cerebral é conhecida por tegmento mesencefálico. Os hemisférios, pertencentes ao telencéfalo, ligam-se ao mesencéfalo através dos pedúnculos cerebrais. Dois grandes feixes de fibras que são limitados lateralmente pelo sulco longitudinal e posteriormente pelos colículos inferior e superior (28).

Da porção anterior do metencéfalo “nasce” a protuberância anelar. Limitado posteriormente pelo cerebelo, os limites anatómicos inferior e superior coincidem igualmente com os limites do metencéfalo. Superiormente, o sulco pôntico superior separa o mesencéfalo do metencéfalo, inferiormente um outro sulco, neste caso, o sulco bulboprotuberancial, serve de fronteira entre o metencéfalo e o mielencéfalo (Figura 6 (a)) (28).

O mielencéfalo, também conhecido por bulbo raquidiano, estende-se do sulco bulboprotuberancial até à medula espinal.

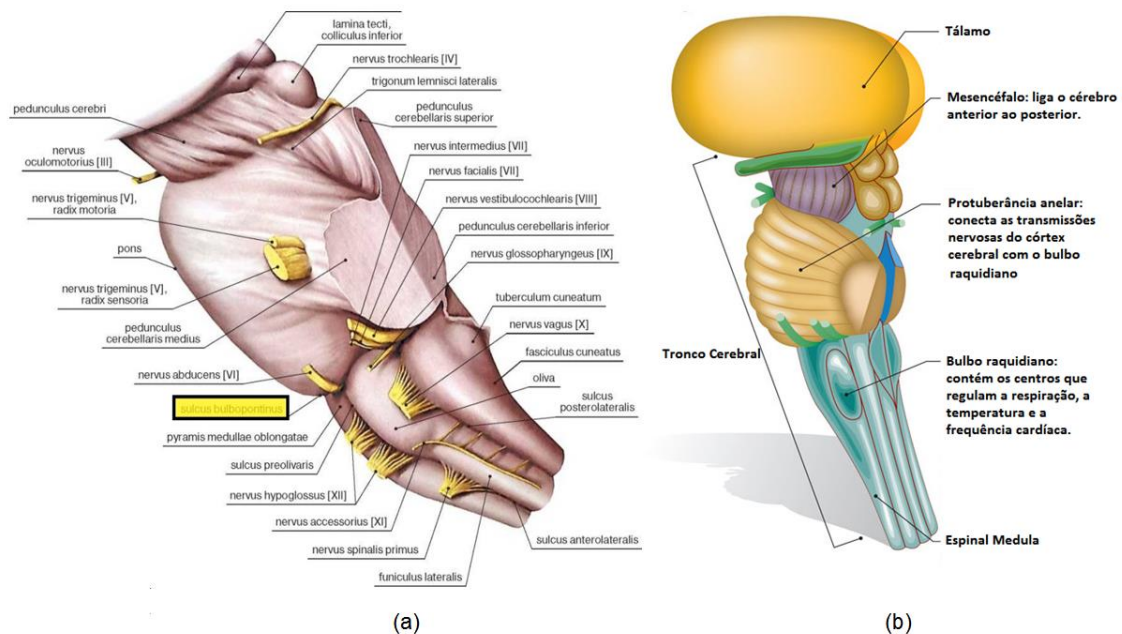


Figura 6: (a) Pormenor do tronco cerebral com posição do sulco bulboprotuberancial em realce. (b) Composição do tronco cerebral. Adaptado de (30).

5.3. Cerebelo

O cerebelo está localizado inferiormente ao lobo occipital do telencéfalo. Está ligado ao mesencéfalo, protuberância anelar e bulbo raquidiano, por três pares de feixes de fibras, os pedúnculos cerebelares superior, médio e inferior, respectivamente (Figura 8). O cerebelo é composto por porções dos hemisférios direito e esquerdo, e na sua zona medial, apresenta uma espécie de “crista”, chamada vérmis cerebelar, que se subdivide numa porção superior e inferior.

Tal como os hemisférios cerebrais, também o cerebelo possui circunvoluções, formadas por saliências, conhecidas por folia, e concavidades, denominadas por sulcos. Alguns destes sulcos são mais profundos que outros. Estas zonas subdividem cada hemisfério do cerebelo em três lobos. O lobo anterior, separado do lobo posterior pela fissura primária (Figura 7 (a)), e por fim, o lobo flocculonodular, que está separado do lobo posterior pela fissura postero-lateral (Figura 7 (b)) (28).

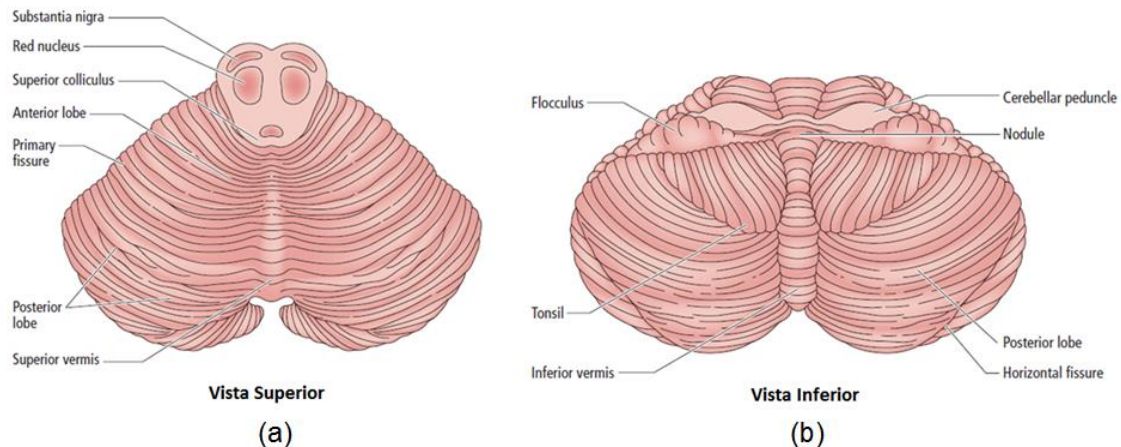


Figura 7: (a) Vista superior do cerebelo. É possível verificar a separação dos lobos posterior e inferior pela fissura primária, e também a porção superior do vermis. (b) Vista inferior do cerebelo, com a identificação da porção inferior do vermis. Adaptado de (28).

Histologicamente, a estrutura do cerebelo é muito parecida com telencéfalo. A superfície é igualmente formada por matéria cinzenta, e o corpo medular, bem como o núcleo central do cerebelo, são constituídos por um conjunto de fibras nervosas, formando a substância branca. O córtex cerebelar é composto por uma estrutura com três camadas. A camada molecular, a mais externa das três, a camada de Purkinje, a mais central, e a camada granular, e mais interna de todas.

Fisiologicamente, o cerebelo é o responsável pela coordenação do movimento. Juntamente com os gânglios da base, o cerebelo exerce a sua influência no tronco cerebral e medula espinal, e, finalmente, na actividade motora, ao nível do subconsciente, regulando a produção e envio de sinais do córtex motor. A informação vinda do córtex motor, e dos sistemas visual, auditivo, vestibular e somatossensorial é “canalizada” para o cerebelo, onde é integrada e utilizada para planejar e coordenar a actividade motora (28).

O cerebelo coordena, igualmente, os movimentos específicos. O cerebelo, não só determina a velocidade destes movimentos, como também acompanha o curso destes mesmos movimentos. O cerebelo tem, assim, importantes funções na regulação do tónus muscular, manutenção da postura, coordenação de movimentos voluntários especializados, bem como na aprendizagem e memória de tarefas motoras. Todas estas funções são desempenhadas ao nível do subconsciente (28).

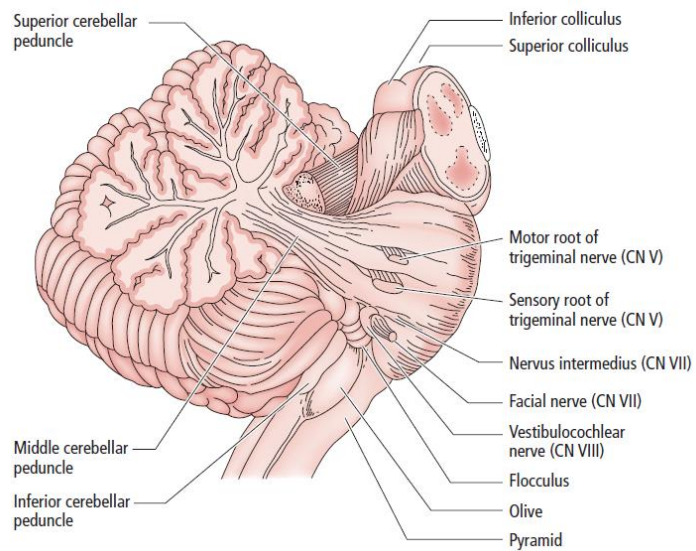


Figura 8: Corte sagital mediano do cerebelo. Podem-se observar os pedúnculos cerebelares, através dos quais, o cerebelo se liga ao tronco cerebral. Adaptado de (28).

6. Metodologia

Neste estudo pretende-se determinar o volume cerebeloso de pacientes com SD e de sujeitos de uma população controlo, de forma a avaliar as alterações existentes entre os volumes dos dois grupos. A metodologia implementada passa pela realização de uma segmentação, manual e automática, às IRM. Neste capítulo, procura-se descrever os procedimentos efectuados, bem como os critérios seguidos para obtenção dos resultados.

6.1. Casos clínicos

Para este estudo foram utilizados dados de 14 participantes. Dos 14 participantes, 7 são indivíduos com SD e os restantes 7 são indivíduos sem histórico de complicações neurológicas. Os dados foram obtidos nas instalações do Hospital Garcia da Orta, no serviço de Neurorradiologia, por um assistente hospitalar especializado. Os participantes forneceram um consentimento informado, de forma a que os registos obtidos, pudessem ser utilizados em estudos aprovados pela unidade hospitalar.

6.2. Segmentação

Em imagem médica, a segmentação é o procedimento escolhido para identificação de estruturas e lesões, quantificação de volumes (como é o caso deste estudo), estudo anatómico e planeamento do tratamento. A segmentação possibilita uma simplificação da imagem, ou conjunto de imagens, dividindo-a em múltiplas regiões, de forma a facilitar a sua futura análise. A detecção de bordos é a técnica de caracterização de estruturas mais generalizadamente utilizada nestes casos. De forma a determinar estes contornos, é necessária a análise de propriedades da imagem, tais como, cor, intensidade, textura e continuidade. Imagens que contenham muito ruído podem levar, por vezes, a erros na caracterização dos contornos, criando desta forma “bordas falsas” que dificultam o processo de delineação das estruturas cerebrais.

6.3. Segmentação Manual

A segmentação manual é o processo que oferece maior precisão, e também aquele em que os resultados obtidos têm um maior rigor. Os ficheiros utilizados neste estudo, seguem o protocolo *DICOM*. Este protocolo foi criado de forma a permitir o armazenamento e transmissão de informação médica. Este conjunto de dados tem uma estrutura (*data set*), que agrupa toda a informação numa cadeia de dados do mesmo tipo.

Para dados de imagem, existe, para além das imagens, um cabeçalho onde está presente toda a informação relevante, quer seja, o tamanho da matriz, o esquema de codificação (31).

Foi realizada uma conversão ao formato dos ficheiros, de forma a poder analisá-los. Os ficheiros foram convertidos para o formato *Nifti*, utilizando a ferramenta *dcm2nii* do software *MRICron*. Após a conversão foi possível proceder à segmentação manual das imagens. Esta foi feita recorrendo, novamente, ao *MRICron*. Desta forma, delimitou-se a área do cerebelo para os diferentes planos que constituíam o conjunto de imagens de ressonância magnética. A área do cerebelo, ou mais concretamente, a soma do número de píxeis contidos na região delimitada, obtida para cada plano, foi depois multiplicada pela sua espessura, obtendo desta forma o volume do cerebelo.

6.4. Segmentação Automática

Se de um ponto de vista analítico, é necessário ter uma segmentação manual, que nos indique o volume da estrutura anatómica em estudo, neste caso, pretende-se fazer também uma segmentação automática, de forma a poder comparar com os resultados obtidos na primeira segmentação. Um outro motivo, deve-se à complexidade das estruturas encefálicas, e da impossibilidade de efectuar uma delineação manual, cujos resultados sejam minimamente fidedignos, num tão curto espaço de tempo. A utilização de *softwares*, como os que irão ser referidos de seguida, é, portanto, um elemento fulcral em estudos como este.

6.5. FSL

O FSL é uma biblioteca que disponibiliza ferramentas para análise de conjuntos de imagens de ressonância magnética. Uma destas ferramentas, o FIRST, efectua a segmentação e registo de estruturas subcorticais em imagens de ressonância magnética. Baseada num modelo Bayesiano, esta ferramenta apoia-se na utilização de imagens, manualmente segmentadas, ponderadas em T_1 , para efectuar a caracterização de quinze estruturas subcorticais (32).

Antes de segmentar o cerebelo, é necessário fazer o registo da imagem. O registo é feito utilizando uma “máscara” subcortical baseada no *template* MNI152, que deriva da média obtida de 152 imagens estruturais, ponderadas em T_1 .

Após o registo, utiliza-se a função *run_first*, da ferramenta FIRST, responsável pela segmentação de estruturas subcorticais do FSL. Esta função é responsável pela segmentação das estruturas subcorticais do ficheiro de *input*, fornecendo igualmente dados volumétricos destas estruturas.

6.6. Freesurfer

Tal como o FSL, o Freesurfer é também um *software* que permite a análise volumétrica e segmentação de estruturas cerebrais. A cada um dos vóxeis no volume cerebral pode ser atribuído a uma das cerca de 40 estruturas subcorticais, segmentadas pelo Freesurfer. No caso do cerebelo, os resultados da segmentação são apresentados separadamente para cada um dos hemisférios, indicando o volume correspondente à matéria branca e ao córtex. O comando utilizado para obter os resultados é o *recon-all*.

Antes de realizar a segmentação, é necessário converter os ficheiros *NIIFTI* para o formato .mgz, que é utilizado internamente pelo Freesurfer para analisar dados de com elevada resolução.

Comparando com o FSL, o processamento efectuado pelo Freesurfer, tem uma duração muito mais longa. A execução de um ficheiro leva em média 2 dias para ser finalizada. Os dados volumétricos do cerebelo, bem como das restantes estruturas e tecidos cerebrais (substância cinzenta e branca), são guardadas no ficheiro *aseg.stats*, criado a partir do processamento do comando *recon-all*.

6.7. Tratamento Estatístico

De forma a estimar a capacidade dos métodos automáticos em medir a variação no volume do grupo em estudo, calculou-se o coeficiente de correlação (R) entre os resultados obtidos da segmentação manual e os dados obtidos dos dois *softwares* utilizados neste estudo. Nas figuras presentes no Capítulo 7, existe a indicação do coeficiente de determinação (R^2), que corresponde ao quadrado do coeficiente de correlação. Como já foi referido anteriormente, neste estudo, considera-se a segmentação manual como sendo aquela que oferece maior fiabilidade, ou seja, os valores do volume obtidos deste método, são aqueles que se assemelham mais ao original.

Além da correlação, os gráficos de BA são outro método estatístico utilizado neste estudo, de forma a verificar a conformidade entre resultados. Este método estuda o comportamento das diferenças entre dois métodos, através da representação gráfica. Nos gráficos de BA o eixo dos xx corresponde à média dos valores obtidos a partir dos dois métodos, e o eixo dos yy representa a diferença existente entre os métodos. Na Figura 9 está ilustrado um exemplo do gráfico de BA.

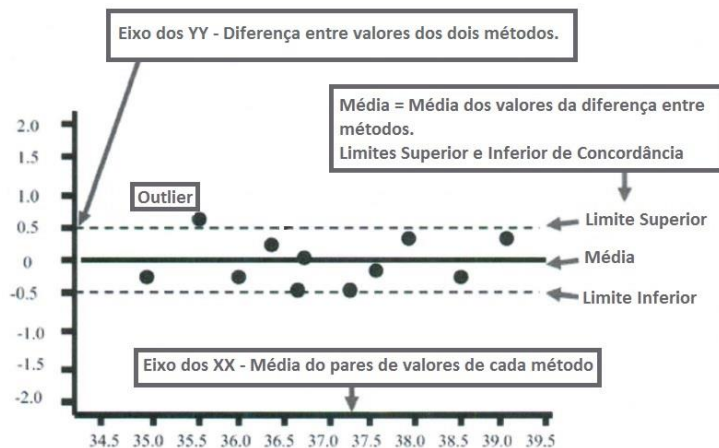


Figura 9: Ilustração gráfica do método de Bland-Altman. Adaptada de (33).

Se considerarmos a diferença de valores entre um novo método e um método já estabelecido, a média da diferença entre os dois métodos, expressa o quão maior (média positiva) ou menor (média negativa) os valores do novo método são, quando comparados com o método já estabelecido.

Os limites de concordância representam o intervalo onde aproximadamente 95% dos valores das diferenças entre os dois métodos irão coincidir. O limite superior é obtido a partir da multiplicação do desvio padrão (DP) por 1.96, e da soma deste valor à média das diferenças. Para o limite inferior, subtrai-se o valor da multiplicação à média das diferenças entre os dois métodos (34).

7. Resultados

No capítulo que se segue, apresentam-se os resultados obtidos, segundo a metodologia explicada no Capítulo 6.

Os dados aqui presentes são relativos às segmentações automáticas e manuais realizadas neste estudo. A interpretação dos resultados da correlação é feita com base no artigo de *Asuero, et al.* (2006). Para valores de R no intervalo $[0.00, 0.49]$ a correlação é dita baixa, entre $[0.50, 0.69]$ a correlação é moderada e valores no intervalo $[0.70, 1.00]$ indicam uma correlação elevada (35).

A medição da variabilidade do volume de estruturas cerebrais, a partir de conjuntos de imagens, pode conter diversas fontes de erro. Diferenças relacionadas com o movimento do paciente, aquando da aquisição do sinal, podem provocar artefactos nas imagens recolhidas, assim como as heterogeneidades presentes no campo magnético. Além da existência de artefactos, outras fontes de erro, como é o caso dos desvios registados na calibração do gerador da imagem, podem provocar alterações na variação do tamanho dos vóxeis (36).

Na Tabela 1, podem ser vistos alguns dados relativos aos pacientes cujos dados foram utilizados neste estudo.

Paciente	Género	Idade	Peso	Síndrome de Down
1	Masculino	22	70	-
2	Masculino	28	130	-
3	Masculino	31	90	-
4	Masculino	26	64	-
5	Masculino	46	70	-
6	Masculino	38	100	-
7	Feminino	26	60	-
8	Feminino	29	60	X
9	Masculino	28	95	X
10	Masculino	35	69	X
11	Feminino	36	50	X
12	Feminino	27	57	X
13	Masculino	30	70	X
14	Feminino	25	70	X

Tabela A: Género, Idade, Peso e Grau de Demência para cada Paciente

7.1. Comparação entre *Softwares*

Inicialmente, foram comparados os resultados obtidos a partir das simulações realizadas pelos *softwares* em estudo. Assim, os gráficos (a) e (b) da Figura 10 representam a correlação existente entre os valores obtidos a partir do FSL e do Freesurfer para os hemisférios esquerdo e direito do cerebelo, respectivamente.

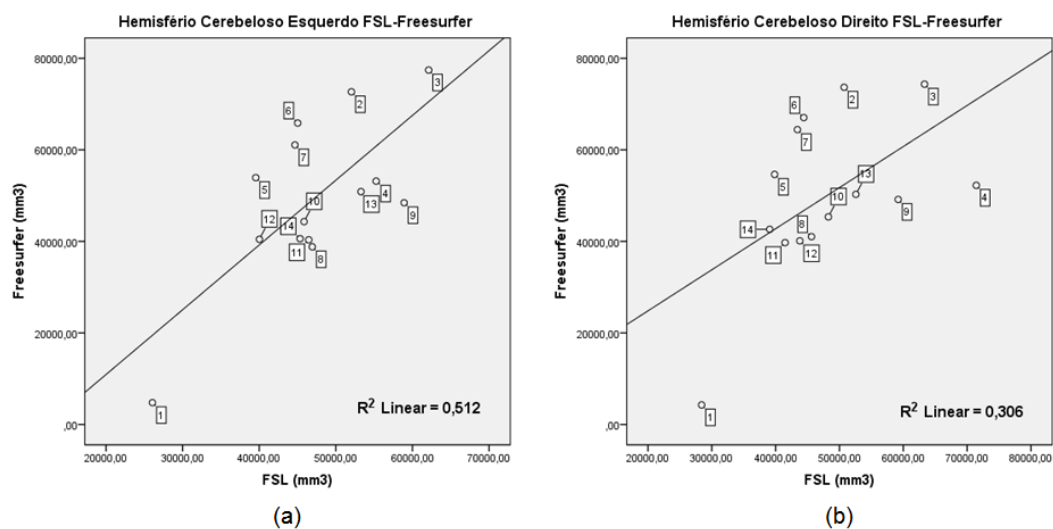


Figura 10: Representação gráfica da correlação existente entre os *softwares* FSL e Freesurfer, para os volumes do hemisfério esquerdo (a) e direito (b) do cerebelo.

Como podemos ver nos gráficos representados na Figura 10, para o hemisfério esquerdo o coeficiente de determinação (R^2) entre os *softwares* é maior que o obtido para o hemisfério direito. Podemos observar que no gráfico (a), a tendência crescente para os valores do FSL é igualmente acompanhada por um aumento do volume cerebeloso obtido da segmentação efetuada pelo Freesurfer. Esta concordância entre valores, reflecte-se no valor de R^2 , tendo este um valor igual a 0,512, para o gráfico (a), enquanto que, para o gráfico (b) o valor é de 0,306.

Além dos hemisférios cerebelosos, consideramos também o volume cerebeloso total. O valor deste parâmetro é igual à soma dos volumes dos dois hemisférios cerebelosos, já analisados na Figura 10. A Figura 11 mostra a correlação existente entre os *softwares*, para o volume cerebeloso total. Podemos verificar que, tal como nos gráficos anteriores, também neste caso existe uma tendência de correlação positiva, sendo o valor do coeficiente de determinação igual a 0,423.

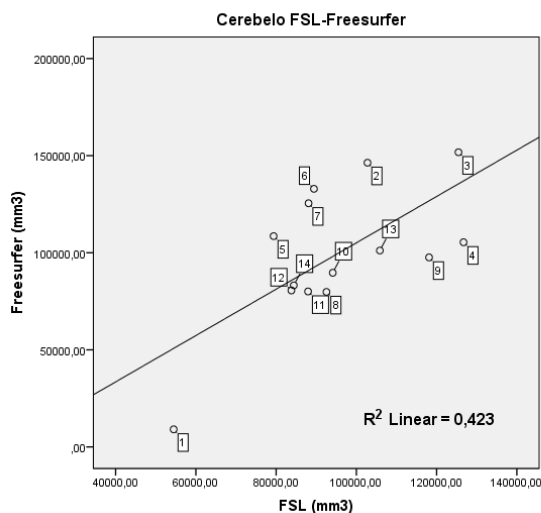


Figura 11: Representação gráfica da correlação existente entre os programas FSL e Freesurfer, para o volume total do cerebelo.

Quando comparamos os dados obtidos entre a segmentação manual e automática, verificamos que existe uma maior correspondência entre os valores manuais e os obtidos pelo Freesurfer. No gráfico (a) da Figura 12, podemos verificar que as duas medições, apresentam uma grande dispersão, demonstrando, desta forma, que não existe similaridade entre os valores obtidos manualmente e pelo FSL. No gráfico (b) pode-se verificar uma maior similitude entre os resultados obtidos. O coeficiente de determinação, neste caso, tem um valor igual a 0,348, enquanto que, no caso do FSL, este valor é de apenas 0,038.

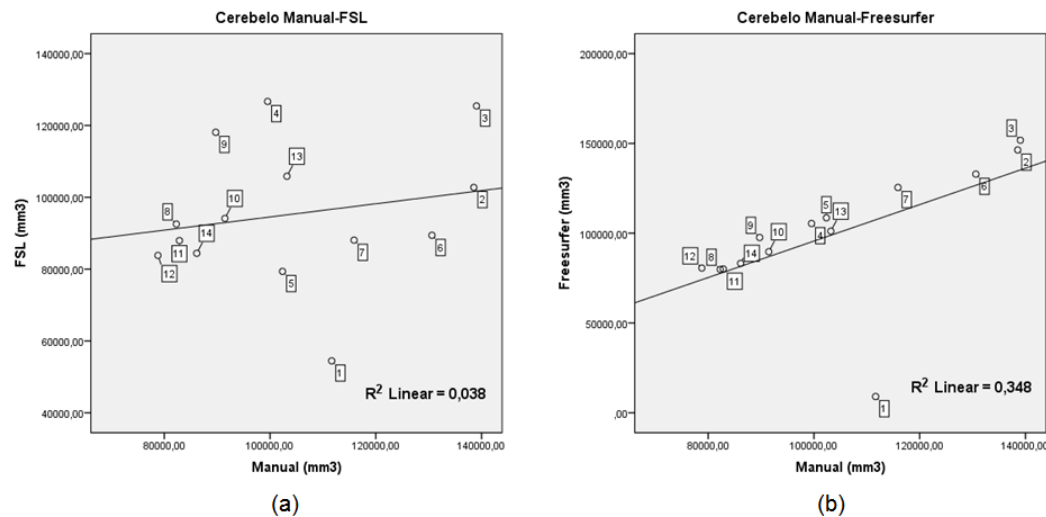


Figura 12: Representação gráfica da correlação existente entre os valores obtidos dos *softwares* e da segmentação manual. No gráfico (a) representa-se a correlação entre o FSL e os valores obtidos manualmente, enquanto que no gráfico (b) se representa a correlação entre estes últimos e os valores obtidos do Freesurfer.

O cálculo do coeficiente de determinação, que corresponde ao quadrado do coeficiente de correlação, permite-nos analisar a associação entre valores de variáveis, não nos permite avaliar a concordância entre estes mesmos valores. Um coeficiente de correlação elevado pode ser obtido sem que haja concordância de valores. Para avaliar a dispersão entre os valores de duas variáveis, temos que recorrer ao método de BA. Na Figura 13 pode-se ver a aplicação gráfica do método de BA ao hemisfério cerebeloso esquerdo (a), hemisfério cerebeloso direito (b) e volume cerebeloso total (c).

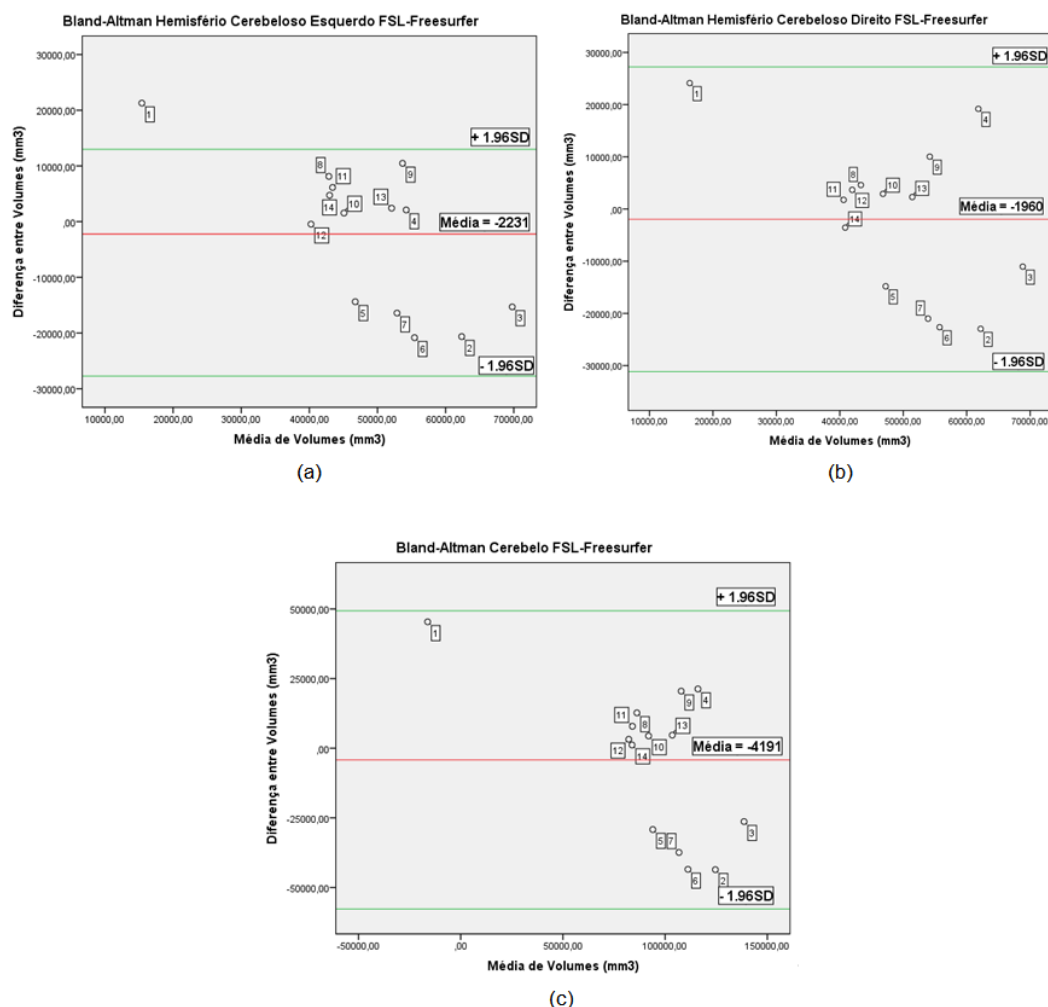


Figura 13: Gráfico Bland-Altman que representa a diferença de volumes do hemisfério esquerdo (a), hemisfério direito (b) e volume cerebeloso total (c) em função da média destes mesmos volumes para os dois *softwares* utilizados neste estudo. A verde podemos observar os limites de concordância, e a encarnado o valor médio da diferença de volumes. (DP = Desvio Padrão)

Aplicando o método de BA aos dados disponíveis, podemos verificar que existe uma tendência linear em torno da média da diferença entre os volumes obtidos com os dois *softwares*. Para o hemisfério direito (a) podemos verificar que o caso 1 não se situa dentro dos limites de concordância. Em todos os gráficos podemos verificar uma elevada dispersão dos valores. A média das diferenças tem valores negativos para todos os gráficos, nomeadamente, -2231mm^3 para o hemisfério esquerdo, -1960mm^3 para o hemisfério direito e -4191mm^3 para a totalidade do volume cerebeloso. Estes valores negativos demonstram que, em média, os volumes obtidos pelo Freesurfer são maiores do que aqueles obtidos pelo FSL.

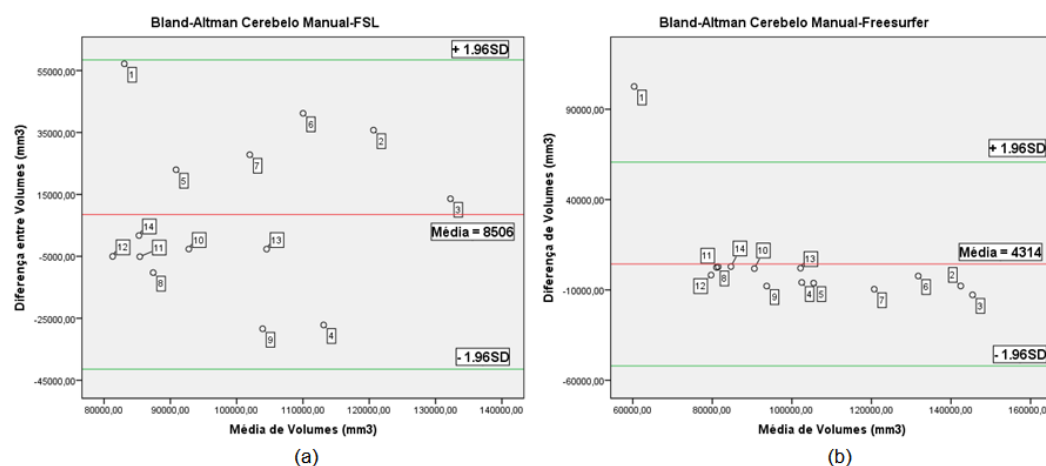


Figura 14: Gráfico de Bland-Altman que representa a média das diferenças de volumes obtidos manualmente e pelos programas FSL (a) e Freesurfer (b). (DP = Desvio Padrão)

No gráfico (a) Figura 14 podemos verificar que até um valor médio de cerca de 90cm^3 os valores correspondentes à diferença entre volumes é muito similar, no entanto, a partir deste ponto médio, os valores apresentam um maior grau de dispersão. No gráfico (b) da mesma figura, verificamos uma grande concordância de valores, sem que haja uma dispersão relativa, como acontece no gráfico (a). No primeiro caso a média das diferenças de volumes é igual a 8506mm^3 e no segundo caso é igual a 4314mm^3 .

Nos gráficos interpretativos do método de BA, podemos observar que, em todos eles, existe um caso (caso 1) que apresenta uma elevada dispersão em relação aos restantes valores, não contribuindo desta forma para a tendência estatística verificada nestes gráficos. Visto que esta é uma característica verificada em todos os gráficos, interessa analisar o comportamento dos métodos estatísticos, até aqui utilizados, sem a presença deste valor.

A partir da análise dos resultados acima descritos, verifica-se que o *software* com o qual se obteve a melhor correlação com os valores obtidos manualmente, foi o Freesurfer. Retirando o caso 1 dos valores analisados, observa-se que, para este *software*, a correlação aumenta aproximadamente 60%, e a média das diferenças entre volumes diminui, ficando com um valor mais próximo de zero. Desta forma, podemos considerar o caso 1 como sendo um *outlier*.

7.2. Normalização

O VIT pode ser definido como o volume interior ao crânio que contém o encéfalo, as meninges e o líquido cefalorraquidiano. A normalização do volume das estruturas cerebrais com o VIT pode reduzir os erros existentes na avaliação da variação do volume destas estruturas. A utilização do VIT para a normalização das regiões cerebrais é justificada pelo facto do seu volume permanecer inalterado, mesmo quando o cérebro apresenta algum tipo de lesão (36).

Desta forma, o VIT foi calculado para os dois programas utilizados neste estudo. Os valores obtidos foram depois utilizados para a normalização dos volumes cerebelosos, tanto os obtidos automaticamente como os segmentados de forma manual. Após a normalização verificou-se a correlação existente entre os dois *softwares*, e numa segunda fase, verificou-se a correlação existente entre a normalização do volume cerebeloso obtido manualmente, com o VIT dos dois *softwares*.

Nos gráficos da Figura 15 podemos observar a correlação existente entre FSL (a) e Freesurfer (b) para os volumes normalizados dos dois hemisférios cerebelares, bem como para o volume total cerebeloso (c).

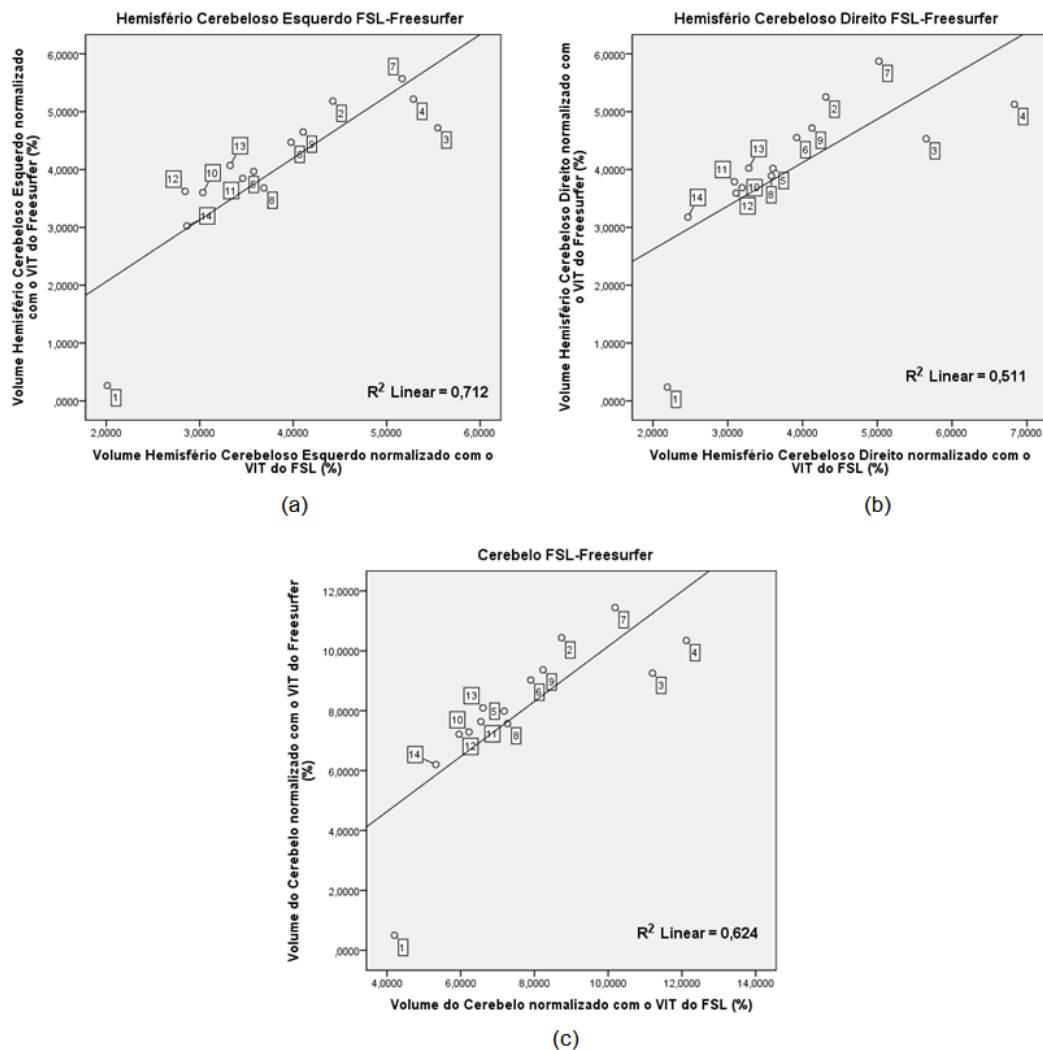


Figura 15: Representação gráfica da correlação entre os volumes normalizados do hemisfério esquerdo (a), direito (b) e volume total do cerebelo (c), para os programas FSL e Freesurfer.

Em todos os casos existe uma tendência linear positiva que comprova a correlação existente entre os valores dos *softwares*. Comparando com a análise feita anteriormente, sem normalização dos volumes, esta apresenta um aumento do factor de correlação em cerca de 5%, na representação dos dois hemisférios, e de 12%, na representação do volume total do cerebelo.

Os gráficos (a), (b) e (c) da Figura 16, ilustram o método de BA, que verifica a relação entre a média dos volumes normalizados, e a diferença entre estes. Podemos verificar que em todos estes casos a média das diferenças é negativa, significando que, em média, os volumes estimados pelo Freesurfer para os volumes normalizados através do VIT são maiores do que os calculados pelo FSL. Podemos igualmente verificar que, conforme a média dos volumes normalizados vai aumentando, a diferença entre os volumes registados pelos dois *softwares* vai também aumentando. Nos casos 3, 4 e 7, que correspondem aos casos em que a média de volumes normalizados é maior, podemos observar uma grande dispersão entre valores. Os casos 3 e 4, chegam até a contrariar a tendência linear negativa que se verifica para os restantes valores representados nos gráficos. O caso que analisa o volume cerebeloso total é aquele em que a média tem um valor mais díspar de zero, demonstrando que é na estimação desta estrutura que os *softwares* apresentam maior diferença de valores.

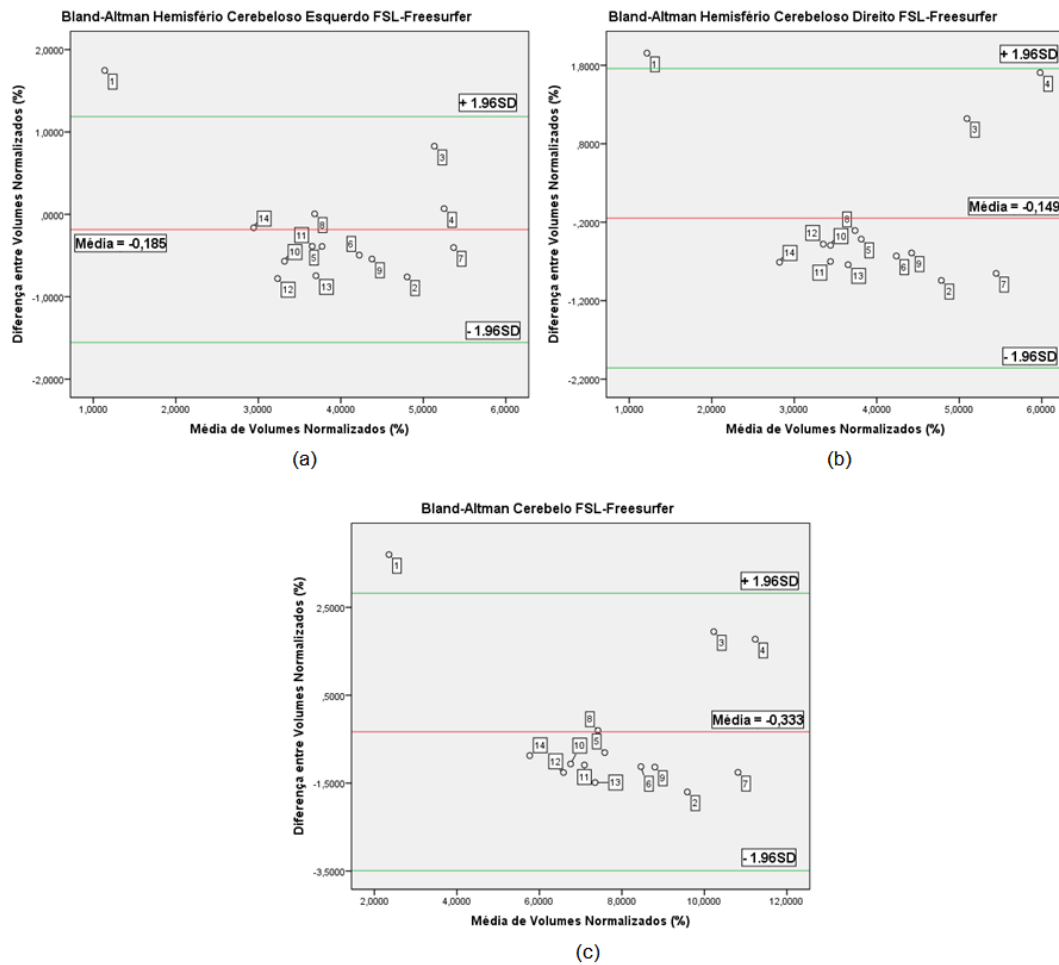


Figura 16: Gráfico de Bland-Altman que ilustra a média da diferença de volumes normalizados com o VIT, para o hemisfério cerebeloso esquerdo (a), para o hemisfério cerebeloso direito (b) e para o volume total do cerebelo (c) entre os *softwares* FSL e Freesurfer. (DP = Desvio Padrão)

Analisando os resultados obtidos podemos concluir que entre os programas utilizados existe uma elevada correspondência. O VIT calculado destes *softwares* é agora utilizado para normalizar o volume cerebeloso obtido da segmentação manual. Na Figura 17 pode-se observar a representação gráfica da correlação existente entre os valores obtidos da segmentação manual normalizados pelo FSL e Freesurfer (a), bem como a representação do método de BA (b).

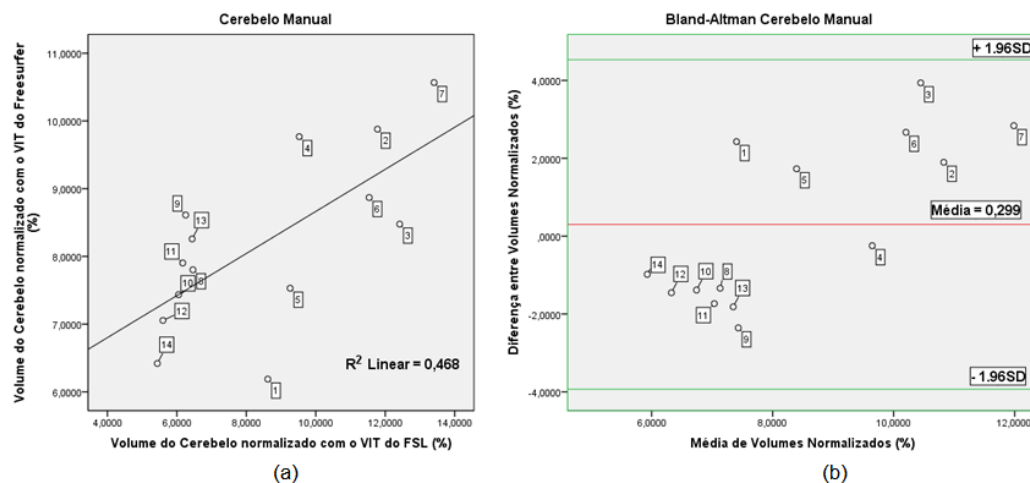


Figura 17: Nesta figura podemos observar a correlação existente entre os valores percentuais da normalização dos volumes, obtidos da segmentação manual, com o volume intracraniano total (VIT) obtido dos *softwares* FSL (a) e Freesurfer (b). (DP = Desvio Padrão)

Da representação gráfica, podemos concluir que existe uma correlação moderada ($R^2 = 0,468$) para os valores obtidos da normalização da segmentação manual com os valores do volume intracraniano do FSL e Freesurfer. No gráfico de BA, podemos verificar que os valores associados a sujeitos com SD apresentam uma diferença de volumes bastante similar. No entanto, os valores correspondentes à população controlo estão bastante dispersos, contribuindo negativamente para o valor da média da diferença de volumes.

7.3. Relação entre Idade e Volume Cerebeloso

O gráfico presente na Figura 18 mostra a relação entre a idade, dos pacientes que facultaram os dados para estudo, e o volume do cerebelo. Aqui, o valor obtido da segmentação manual é normalizado com o valor do volume intracraniano estimado a partir do programa Freesurfer.

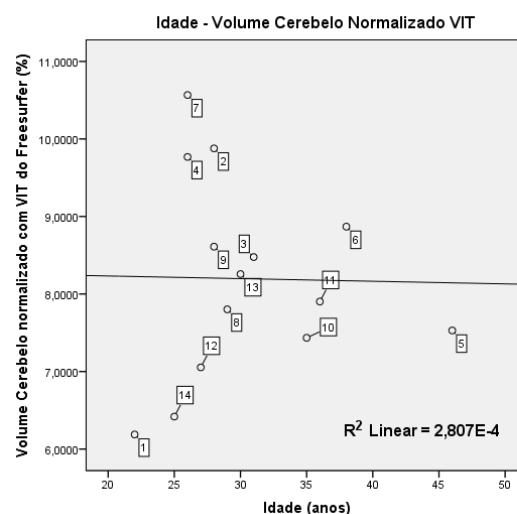


Figura 18: Representação gráfica da correlação entre o volume do cerebelo obtido da segmentação manual, normalizado com o volume intracraniano total (VIT) obtido do Freesurfer, e a idade dos pacientes que participaram no estudo.

Podemos verificar que existe uma correlação baixa entre os dois parâmetros representados graficamente na Figura 18. Observa-se que, em casos em que os sujeitos com SD e da população controlo têm idade igual, o volume do cerebelo destes últimos é, na sua grande maioria, maior que o dos doentes com SD. São exemplos os casos 7 e 4, correspondentes a sujeitos da população controlo, e o caso 12, correspondente a um sujeito com SD. Esta observação é coerente com a literatura, que sugere os volumes cerebelosos dos doentes com SD são menores que os dos sujeitos considerados saudáveis (37).

Entre a população com SD podemos observar que os casos 12 e 14 têm valores relativamente diferentes dos restantes casos. De forma a tentar averiguar a origem desta discrepância nos valores, realizou-se uma análise aos volumes da substância branca e córtex cerebeloso. Tendo em conta que os resultados obtidos do Freesurfer se mostraram coerentes com aqueles obtidos manualmente, utilizaram-se os volumes de substância branca e cinzenta, obtidos deste *software*. Na Figura 19 apresenta-se a relação da idade com os volumes dos tecidos, normalizados com o VIT. Podemos observar que é do cálculo do volume da substância branca que surge a maior discrepância entre os casos 12 e 14 e a restante população de sujeitos com SD.

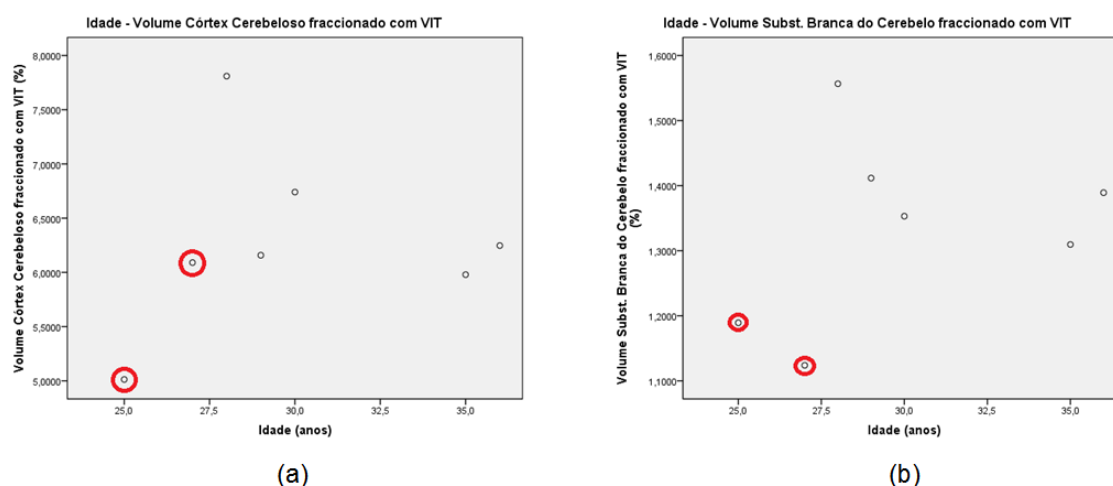


Figura 19: (a) Representação gráfica do volume do córtex cerebeloso, fraccionado com o volume intracraniano total (VIT) e a sua relação com a idade. Os casos 12 e 14 encontram-se realçados. (b) Representação gráfica do volume da substância branca do cerebelo, fraccionado com o volume intracraniano total (VIT) e a sua relação com a idade. Os casos 12 e 14 encontram-se realçados.

Uma hipótese para a existência desta discrepância poderia ser que os sujeitos com menor volume cerebeloso sofressem de demência. A literatura (9) (38) sugere que entre sujeitos com SD, existe uma diferença significativa nos volumes dos tecidos cerebrais nos indivíduos com e sem demência. No entanto, a prevalência de demência em sujeitos com idades entre os 30 e os 50 é de apenas 8% (39). Futuramente, este poderá ser um aspecto a ser estudado.

8. Conclusão

Esta dissertação tinha por objectivo estudar o volume cerebeloso de doentes com SD, e de uma população controlo. Pretendia-se, desta forma, verificar se existiam diferenças volumétricas entre as duas populações, e validar os resultados com a literatura existente. Além disso pretendia-se averiguar se o resultado obtido do cálculo automático dos volumes de estruturas cerebrais, por parte de *softwares*, tais como o Freesurfer e o FSL, coincidia com o resultado obtido da segmentação manual destas mesmas estruturas.

A existência de resultados idênticos poderia sugerir que os métodos automáticos seriam uma alternativa coerente, ou porventura, uma ferramenta útil para utilização em estudos clínicos, diminuindo o tempo despendido na segmentação manual.

Como foi demonstrado no Capítulo 7.1, entre *softwares* existe uma correlação positiva elevada para o hemisfério esquerdo, e uma correlação moderada para o hemisfério direito. A normalização dos volumes, aumenta a correlação existente entre os dois programas

Já entre os *softwares* e a segmentação manual, podemos fazer uma distinção e concluir que existe uma maior correlação entre os valores obtidos manualmente e o programa Freesurfer. Esta conclusão comprova os resultados obtidos em outros estudos, que fizeram uma análise similar à deste estudo, mas que utilizaram estruturas cerebrais diferentes, nomeadamente o hipocampo e a amígdala (40) (41).

Da relação entre a idade e o volume do cerebelo, obtido manualmente, normalizado com o volume intracraniano total do Freesurfer, obteve-se um factor de correlação reduzido. O valor do factor de correlação não permite que sejam retiradas conclusões precisas.

Ao longo deste trabalho foram encontradas algumas condicionantes, que dificultaram a realização de algumas tarefas, e possivelmente limitaram a obtenção de melhores resultados.

Uma dessas condicionantes foi a falta de experiência na segmentação manual das regiões cerebrais. Sendo este um processo moroso, e que exige uma elevada precisão, ele é também aquele de onde podem vir alguns erros indesejáveis, dada a dificuldade em delinear as estruturas de forma correcta.

Uma outra condicionante foi o reduzido número da amostra disponível neste estudo, que impediu a obtenção de resultados mais precisos na relação entre a idade e a demência e o volume do cerebelo.

Futuramente, seria desejável prosseguir o estudo utilizando uma amostra maior, de forma à realização de um conjunto mais abrangente de testes, que possam resultar em resultados mais satisfatórios. Além disso, era desejável avaliar se, dentro do grupo de doentes com síndrome de Down, existiriam variações no volume cerebeloso em sujeitos com e sem demência.

9. Bibliografia

1. **Davis, A. S.** *Psychopathology of childhood and adolescence: a neuropsychological approach*. s.l. : Springer Publishing Company., 2012.
2. **Haydar, T.F. and Reeves, R.H.** Trisomy 21 and early brain development. *Trends in neurosciences*. 2, 2012, Vol. 35, pp. 81-91.
3. **Selikowitz, M.** *Down Syndrome*. s.l. : Oxford University Press, 2008.
4. **Pinter, J. D., et al., et al.** Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *American Journal of Psychiatry*. 10, 2001, Vol. 158, pp. 1659-65.
5. **Vijayakumar, A. and Vijayakumar, A.** Comparison of hippocampal volume in dementia subtypes. *ISRN Radiology*. 2013.
6. **Dolek, N., et al., et al.** Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *Journal of International Medical Research*. 2, 2012, Vol. 40.
7. **Peters, R.** Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*. 964, 2006, Vol. 82, pp. 84-88.
8. **Roth, G. M., et al., et al.** Premature aging in persons with Down syndrome: MR findings. *American Journal of Neuroradiology*. 7, 1996, Vol. 17, pp. 1283-1289.
9. **Pearlson, G. D., et al., et al.** MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 5, 1998, Vol. 40, pp. 326-34.
10. **Ge, Y., et al., et al.** Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *American Journal of Neuroradiology*. 8, 2002, Vol. 23, pp. 1327-1333.
11. **Morey, R. A., et al., et al.** A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage*. 3, 2009, Vol. 45, pp. 855-866.
12. **Gel, Tal.** Magnetic resonance imaging: historical perspective. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 4, 2006, Vol. 8, pp. 573-580.
13. **Mazzola, A. A.** Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*. 1, 2009, Vol. 3, pp. 117-129.
14. **Roberts, J. D.** *Nuclear magnetic resonance: applications to organic chemistry*. s.l. : McGraw-Hill Book Company, 1958. pp. 6-14.
15. **Gibbs, Keith.** The Physics of Magnetic Resonance Imaging. *Schoolphysics*. [Online] 2015. [Cited: Setembro 9, 2015.] <http://www.schoolphysics.co.uk/age16-19/Atomic%20physics/Atomic%20structure%20and%20ions/text/MRI/index.html?PHPSESSID=4efb7b210aababb8e14bd5e7c386b2a1>.
16. **Hagel, M. C. and Iwasakill, M.** Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. *Ciência Rural*. 4, 2009, Vol. 39, pp. 1287-1295.
17. **Tavares, M. I. and Silva, A. L.** *Introdução à relaxação magnética nuclear*. 2010.
18. **Ridgway, J. P.** Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 1, 2010, Vol. 12, p. 28.
19. **Hendee, W. R. and Morgan, C. J.** Magnetic resonance imaging Part I - Physical principles. *Western Journal of Medicine*. 4, 1984, Vol. 141, pp. 491-500.

20. **O'Connor, C.** Trisomy 21 causes Down syndrome. *Nature Education*. 1, 2008, Vol. 1, p. 42.
21. **Mégarbané, André.** The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics in Medicine*. 9, 2009, Vol. 11, pp. 611-616.
22. **Lengyel, Zsolt.** Pattern of increased cerebral FDG uptake in Down syndrome patients. *Pediatric neurology*. 4, 2006, Vol. 34, pp. 270-275.
23. **Mourato, F. A., Villachan, L. R. and Mattos Sda, S.** Prevalence and profile of congenital heart disease and pulmonary hypertension in Down syndrome in a pediatric cardiology service. *Revista Paulista de Pediatria*. 2, 2014, Vol. 32, pp. 159-163.
24. **Sereniki, A. and Vital, M. A.** A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 1, 2008, Vol. 30.
25. **Hernandez, D. and Fisher, E. M. C.** Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. *Human Molecular Genetics*. 1, 1996, Vol. 5, pp. 1411-1416.
26. **Morris, J. K., et al., et al.** Comparison of models of maternal age-specific risk for Down syndrome live births. *Prenatal diagnosis*. 3, 2003, Vol. 23, pp. 252-258.
27. **Norrgard, K.** Diagnosing Down Syndrome, Cystic Fibrosis, Tay-Sachs Disease and Other Genetic Disorders. *Nature Education*. 1, 2008, Vol. 1, p. 91.
28. **Patestas, M. and Gartner, L. P.** *A textbook of neuroanatomy*. s.l. : Blackwell Science Ltd, 2006, pp. 68-83, 219-240.
29. **Aminoff, M. J. and Daroff, R. B.** *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. s.l. : Elsevier Inc., 2014.
30. As Cinco Leis Biológicas (Nova Medicina Germânica) parte 3. *Em busca do seu bem estar*. [Online] [Cited: 09 10, 2015.] http://saudeemconexao.blogspot.pt/2012/08/as-cinco-leis-biologicas-nova-medicina_27.html.
31. Portal da Codificação Clínica e dos GDH. [Online] Administração Central do Sistema de Saúde, Dezembro 4, 2009. [Cited: Setembro 10, 2015.] [http://codplus.gim.med.up.pt/index.php/DICOM_\(Digital_Image_Communication\)](http://codplus.gim.med.up.pt/index.php/DICOM_(Digital_Image_Communication)).
32. **Patenaude, B., et al., et al.** A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 3, 2011, Vol. 56, pp. 907-922.
33. **Hanneman, S. K.** Design, analysis and interpretation of method-comparison studies. *AACN advanced critical care*. 2, 2008, Vol. 19, pp. 223-234.
34. **Giavarina, D.** Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia medica*. 2, 2015, Vol. 25, pp. 141-151.
35. **Asuero, A. G., Sayago, A. and Gonzalez, A. G.** The correlation coefficient: An overview. *Critical reviews in analytical chemistry*. 1, 2006, Vol. 36, pp. 41-59.
36. **Whitwell, J. L., et al., et al.** Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 8, 2001, Vol. 22, pp. 1483-1489.
37. **Shapiro, B. L.** Developmental instability of the cerebellum and its relevance to Down syndrome. [book auth.] G. Lubec. *Protein Expression in Down Syndrome Brain*. s.l. : Springer Vienna, 2001, pp. 11-34.

38. **Mullins, D., Daly, E. and Simmons, A.** Dementia in Down's syndrome: an MRI comparison with Alzheimer's disease in the general population. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 1, 2013, Vol. 5.
39. **Nussbaum, P. D.** *Handbook of Neuropsychology and Aging*. s.l. : Springer, 1997.
40. **Pardoe, H. R., et al., et al.** Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: How good is automated segmentation? *Epilepsia*. 12, 2009, Vol. 50, pp. 2586-2592.
41. **Morey, R. A., et al., et al.** A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage*. 3, 2009, Vol. 45, pp. 855-866.

Anexo A

Volumes Hemisfério Esquerdo e Direito do Cerebelo para FSL e Freesurfer

De seguida, apresentam-se os dados obtidos, da segmentação automática, para cada um dos hemisférios cerebelosos.

Paciente	Cerebelo Esquerdo	Cerebelo Direito
1	26059	28401
2	52036	50720
3	62121	63318
4	55261	71432
5	39545	39827
6	45019	44403
7	44660	43407
8	46923	45619
9	58912	59195
10	45855	48258
11	46466	41479
12	40016	43791
13	53283	52572
14	45333	39074

Tabela B: Volumes dos Hemisférios Cerebelosos em mm^3 obtidos do programa FSL para cada um dos pacientes.

Paciente	Cerebelo Esquerdo	Cerebelo Direito
1	4775	4272
2	72677	73672
3	77424	74354
4	53162	52246
5	53925	54636
6	65854	67047
7	61074	64414
8	38808	41024
9	48441	49158
10	44314	45357
11	40339	39726
12	40465	40120
13	50869	50277
14	40597	42634

Tabela C: Volumes dos Hemisférios Cerebelosos em mm^3 obtidos do programa Freesurfer para cada um dos pacientes.

Anexo B

Volume Cerebeloso Total obtido Automático e Manualmente

Na tabela que se segue, encontram-se os dados obtidos da segmentação automática e manual para o volume cerebeloso total.

Paciente	FSL	Freesurfer	Manual
1	54460	9047	111654
2	102756	146349	138526,5
3	125439	151778	139039
4	126693	105408	99537
5	79372	108561	102352,5
6	89422	132901	130614
7	88067	125488	115887
8	92542	79832	82283
9	118107	97599	89729
10	94113	89671	91462
11	87945	80065	82857
12	83807	80585	78799
13	105855	101146	103192
14	84407	83231	86138

Tabela D: Volume do Cerebelo em mm^3 obtido da segmentação manual e automática.

Anexo C

Volume Intracraniano Total

Na tabela abaixo apresenta o volume intracraniano total, obtido para os diferentes *softwares*.

Paciente	FSL	Freesurfer
1	1295699	1804366
2	1176321	1402295
3	1119852	1640270
4	1045326	1018978
5	1105225	1359271
6	1132126	1472723
7	864536	1096698
8	1273134	1054632
9	1434714	1042031
10	1511800	1230225
11	1343086	1048464
12	1407182	1117041
13	1602257	1249726
14	1584063	1342069

Tabela E: Volume Intracraniano Total em mm^3 obtido para os programas FSL e Freesurfer.

Anexo D

Volumes Normalizados

De seguida apresentam-se os dados correspondentes aos volumes cerebelosos normalizados com os volumes intracranianos totais obtidos dos *softwares*.

Paciente	Hemisfério Esquerdo	Hemisfério Direito	Cerebelo
1	2,0112	2,1919	4,2031
2	4,4236	4,3117	8,7354
3	5,5473	5,6541	11,2014
4	5,2865	6,8335	12,1200
5	3,5780	3,6035	7,1815
6	3,9765	3,9221	7,8986
7	5,1658	5,0208	10,1866
8	3,6856	3,5832	7,2688
9	4,1062	4,1259	8,2321
10	3,0331	3,1921	6,2252
11	3,4596	3,0883	6,5480
12	2,8437	3,1120	5,9557
13	3,3255	3,2811	6,6066
14	2,8618	2,4667	5,3285

Tabela F: Volumes dos hemisférios direito e esquerdo, e volume total cerebeloso, obtidos da segmentação automática realizada com o programa FSL, normalizados, com o TIV obtido do mesmo programa, em %.

Paciente	Hemisfério Esquerdo	Hemisfério Direito	Cerebelo
1	0,2646	0,2368	0,5014
2	5,1827	5,2537	10,4364
3	4,7202	4,5330	9,2532
4	5,2172	5,1273	10,3445
5	3,9672	4,0195	7,9867
6	4,4716	4,5526	9,0242
7	5,5689	5,8734	11,4423
8	3,6798	3,8899	7,5697
9	4,6487	4,7175	9,3662
10	3,6021	3,6869	7,2890
11	3,8474	3,7890	7,6364
12	3,6225	3,5916	7,2141
13	4,0704	4,0230	8,0935
14	3,0250	3,1767	6,2017

Tabela G: Volumes dos hemisférios direito e esquerdo, e do cerebelo, obtidos da segmentação automática realizada com o programa Freesurfer, normalizados, com o TIV obtido do mesmo programa, em %.

Paciente	FSL	Freesurfer
1	8,6173	6,1880
2	11,7762	9,8786
3	12,4159	8,4766
4	9,5221	9,7683
5	9,2608	7,5300
6	11,5371	8,8689
7	13,4045	10,5669
8	6,4630	7,8021
9	6,2541	8,6110
10	6,0499	7,4346
11	6,1692	7,9027
12	5,5998	7,0543
13	6,4404	8,2572
14	5,4378	6,4183

Tabela H: Volume total cerebeloso, obtido da segmentação manual, normalizado com o TIV obtido dos programas FSL e Freesurfer, em %.